IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE

Prof. M. GHAFFOR
Laboratoire d'Immunologie – Faculté de Médecine d'Alger
Laboratoire Central de Biologie Médicale - CHU Béni-Messous
E-mail : medecine.3a@gmail.com

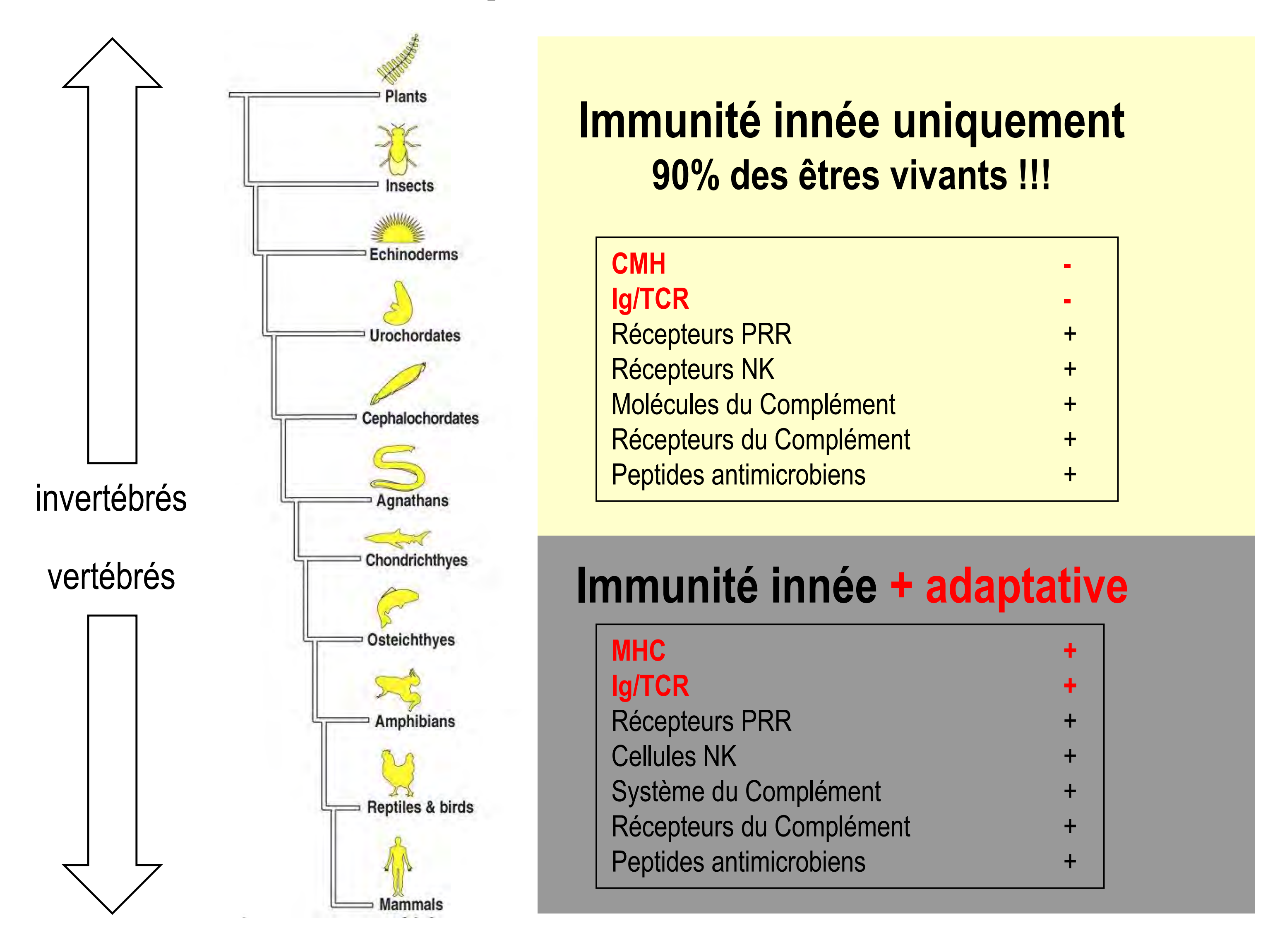
INTRODUCTION

Immunité et Infections sont indissociables

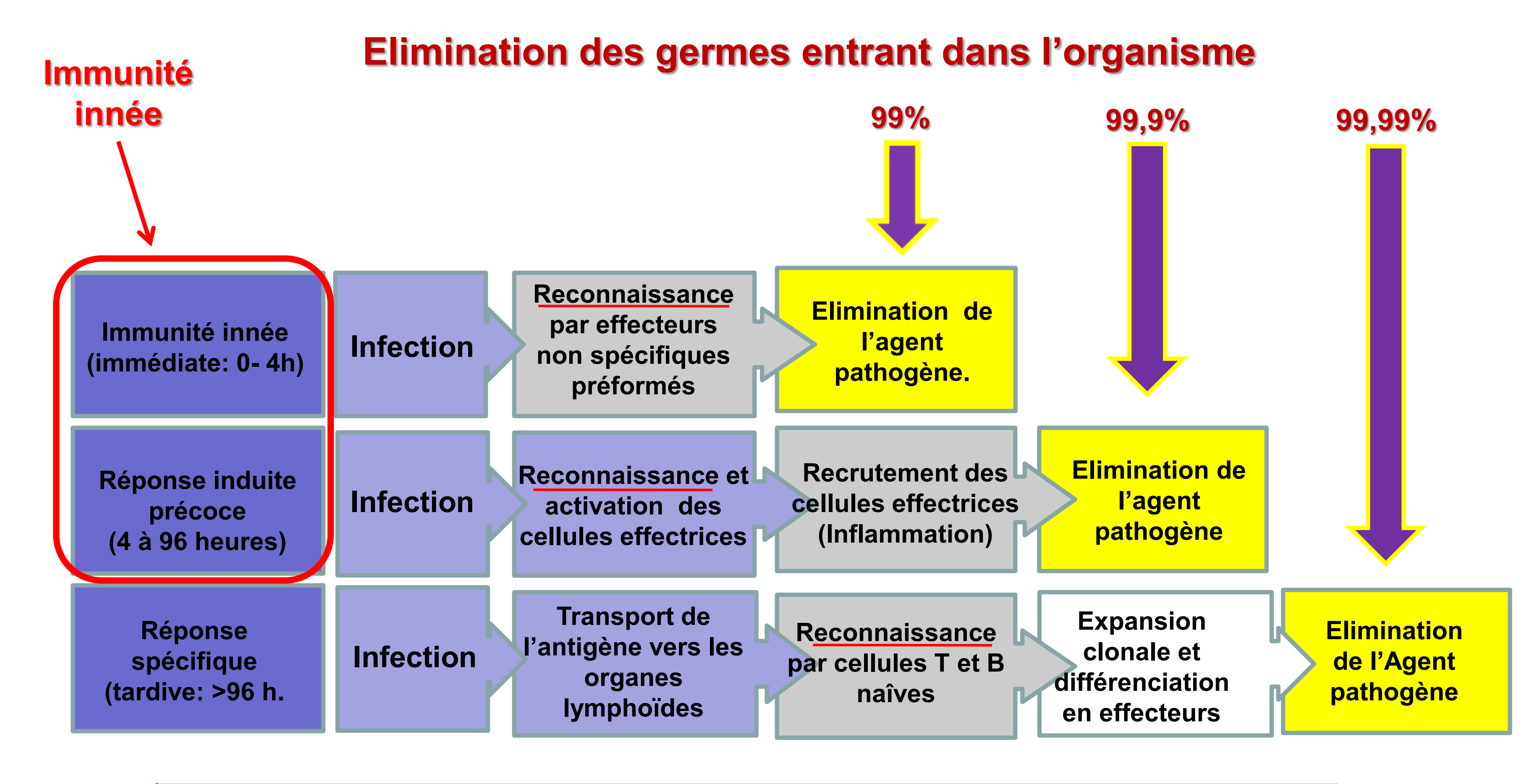
I.A-I. Implique deux modes complémentaires:

- Résistance naturelle ou **innée**
  - **Existe avant tout contact avec l'agent infectieux**
  - **Non spécifique**
- Résistance **acquise** ou **adaptative**
  - **Apparaît après contact avec l'agent infectieux**
  - **spécifique**

Les mécanismes de défense phylogénétiquement les plus anciens



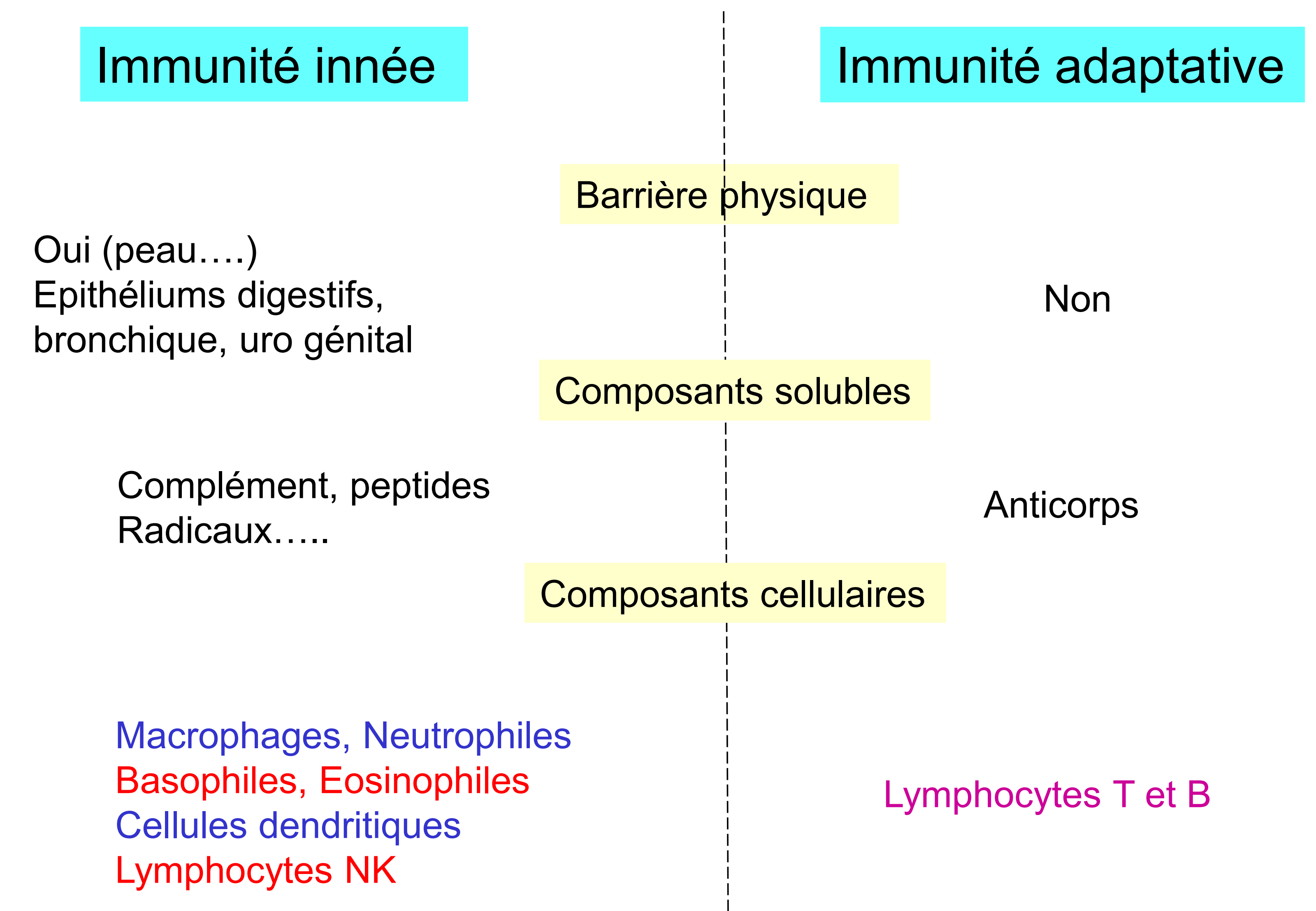
La réponse immune à une première infection se déroule en trois phases



L'immunité innée contrôle la quasi-totalité des infections

L'immunité innée est une réponse immédiate qui survient chez tout individu en l'absence d'immunisation préalable

Reconnaître localement et rapidement les germes microbiens et limiter leur propagation



IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

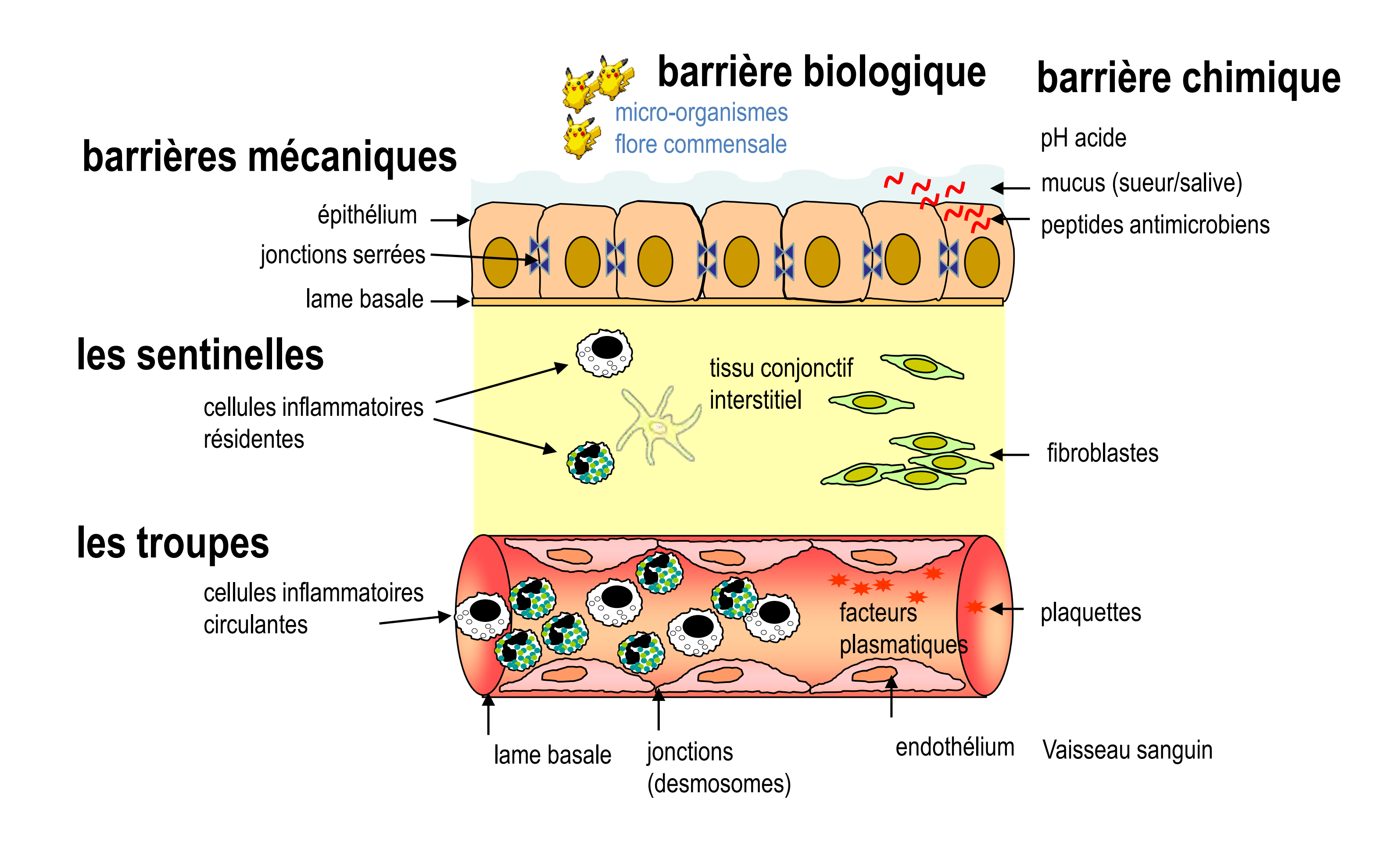
- **Première ligne** de défense vis-à-vis des agents pathogènes.
- Met en jeu des mécanismes :
  - **constitutifs**: la barrière cutanéo-muqueuse, la phagocytose,
  - **et inductibles**: la **réponse inflammatoire**, déclenchée par des interactions entre composants infectieux **(PAMPs)** et récepteurs cellulaires **(TLRs)** ou solubles **(complément…).**
- Les cytokines pro-inflammatoires libérées et l'activation du complément vont permettre le recrutement de cellules immunitaires **(monocytes, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles)** au site inflammatoire et la production de molécules qui vont assurer une phagocytose plus efficace **(opsonines).**
- D'autres cellules à la frontière de l'immunité spécifique participent également à la réponse innée: les **cellules NK, NKT** et les **Ly Tγ/δ**

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

- Distinction **globale** du soi et du non soi
- Mécanismes de protection
  - **Physiques** : revêtement cutanéo-muqueux, ciliature bronchique, péristaltisme intestinal
  - **Cellulaires** :cellules phagocytaires, cytotoxiques
  - **Humoraux** : lysozyme, complément, interférons…
- **Réponse immédiate, non spécifique, non adaptative**
- S'oppose à la pénétration, à la persistance et à la multiplication des agents infectieux
- Première en terme de phylogénie : **première ligne de défense**
- Repose sur des mécanismes mobilisables en quelques **secondes** ou **minutes** et non spécifiques du pathogène:
  - **Phagocytose** par les **PNN** et macrophages
  - **Cytotoxicité** par les cellules **NK**
  - Libération d'**enzymes hydrolytiques**, peptides antimicrobiens
  - Libération **d'intermédiaires oxydatifs** par les phagocytes
  - Activation du **complément** par la **voie alterne** ou par celle des **lectines**
  - **Autres mécanismes rapidement inductibles** : **NO, PPI**
- Distinguer les **facteurs de défense** non spécifiques, **constitutifs**, relevant des barrières anatomiques, qui constituent une première ligne de défense (de surface), de ceux **inductibles**, des tissus, principalement représentés par la **réaction inflammatoire**, constituant une deuxième ligne de défense

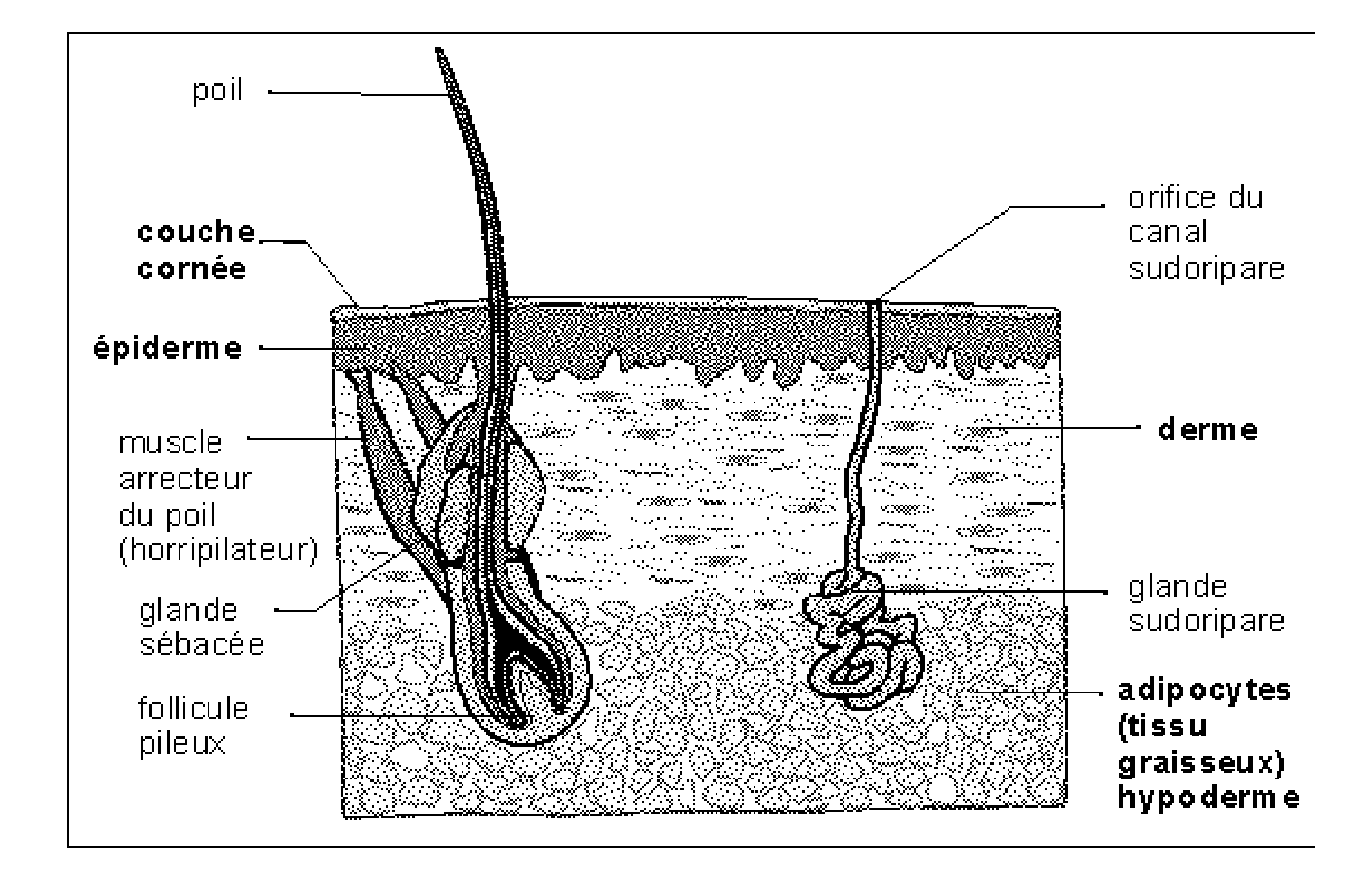

Les barrières innées

Interfaces entre le milieu extérieur et le milieu intérieur: la peau / les muqueuses



LA BARRIERE CUTANEO-MUQUEUSE

PEAU


poil
couche cornée
épiderme
muscle arrecteur du poil (horripilateur)
glande sébacée
follicule pileux
orifice du canal sudoripare
derme
glande sudoripare
adipocytes (tissu graisseux) hypoderme

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

I - BARRIERE CUTANEO-MUQUEUSE

- **ROLE MECANIQUE**
  - ***PEAU*** : **revêtement kératinique de l'épiderme**
    - **Texture**
    - **Desquamation**
    - **Flore commensale**
  - ***MUQUEUSES*** : **plus facilement franchies.**
    - **Buccale, nasale et bronchique: film protecteur de mucus**
    - **Conjonctives : lavage par sécrétions lacrymales**
    - **Digestive : péristaltisme, flore commensale**
    - **Urétrale : rôle mécanique de l'urine (lavage)**
- **ROLE CHIMIQUE**
  - ***A LA SURFACE DE LA PEAU***
    - **Sécrétion des glandes sudoripares : ac. lactique $3<pH<5$**
    - **Sécrétions sébacées : ac. gras saturés et insaturés**
  - ***A LA SURFACE DES MUQUEUSES***
    - **Lysozyme (Flemming 1922) contre bactéries Gram+**
    - **Ac. Neuraminique : mucoplyoside (récepteur pour myxovirus)**
    - **pH acide : estomac ($2<pH<3$); vagin ($4<pH<4,5$); urêtre (pH urinaire ≈ 5,4)**
    - **Flore symbiotique et commensale**

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

II - FACTEURS DE RESISTANCE PROPRES AUX TISSUS

- ***POTENTIEL D’OXYDO-REDUCTION DES TISSUS***
  - **EXEMPLE 1 : Tension d’O2 et infection tuberculeuse**
  - **EXEMPLE 2 : Tension d’O2 et infection tétanique**

- ***SUBSTANCES ANTI-INFECTIEUSES DES TISSUS***
  - **Lysozyme**
  - **Ac. neuraminique**
  - **Polypeptides basiques : protamine, histones**
  - **Spermine**
  - **Interférons : IFNα (leucocytes), IFNβ (autres cellules), IFNγ (NK *lymphocytes T*)**

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

III - FACTEURS HUMORAUX

- **POLYPEPTIDES BASIQUES** : substances thermostables anti-Gram+
  - **Polylysine**
  - **Polyarginine**
  - **Protamine**
  - **Spermine et spermidine**
- **LYSOZYME**
- **FACTEURS BACTERICIDES**
  - **Protéine C réactive (CRP)**
  - **Bêta-lysine**
- **Complément** (voie alterne, voie des lectines)
- **INTERFERONS**

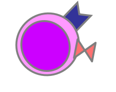
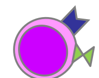
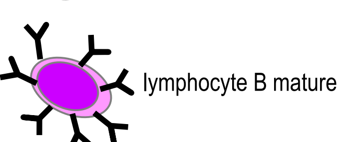
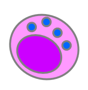
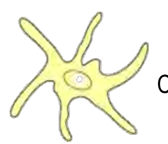
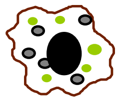
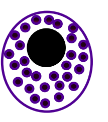
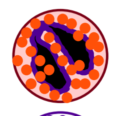
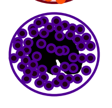
Les effecteurs cellulaires de l’immunité innée

Fonctions effectrices



retardée

mémoire

	Cellule	Fonctions effectrices
	CD4+ lymphocytes T matures	Contrôle de la réponse
	CD8+	Cytotoxicité
	lymphocyte B mature	Production d'anticorps
	Natural killer (NK)	Cytotoxicité
	Cellule dendritique	Présentation d'antigène
	Monocyte/ macrophage	Phagocytose
	Mastocyte	Dégranulation
	neutrophile (polynucléaires)	Bactéricidie
	éosinophile (polynucléaires)	cytotoxicité
	basophile (polynucléaires)	

immunité innée

immédiate

La réaction INFLAMMATOIRE

3 séquences d'évènements

1 **phase d'Initiation : phase vasculaire**
activation d'effecteurs primaires

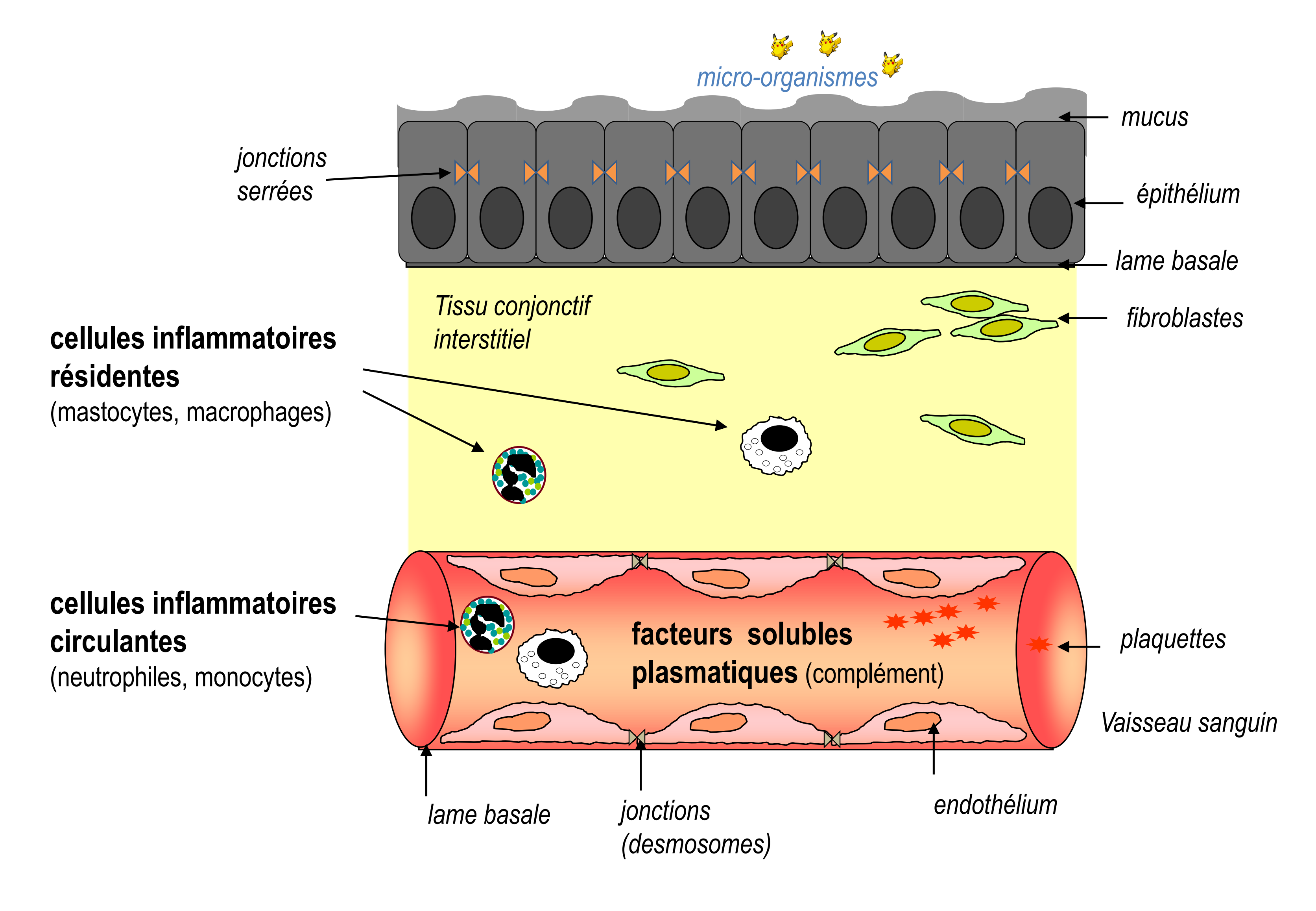
2 **phase d'Amplification : phase cellulaire**
mobilisation d'effecteurs secondaires

3 **phase de Résolution – Réparation**
restaurer l'intégrité du tissu agressé

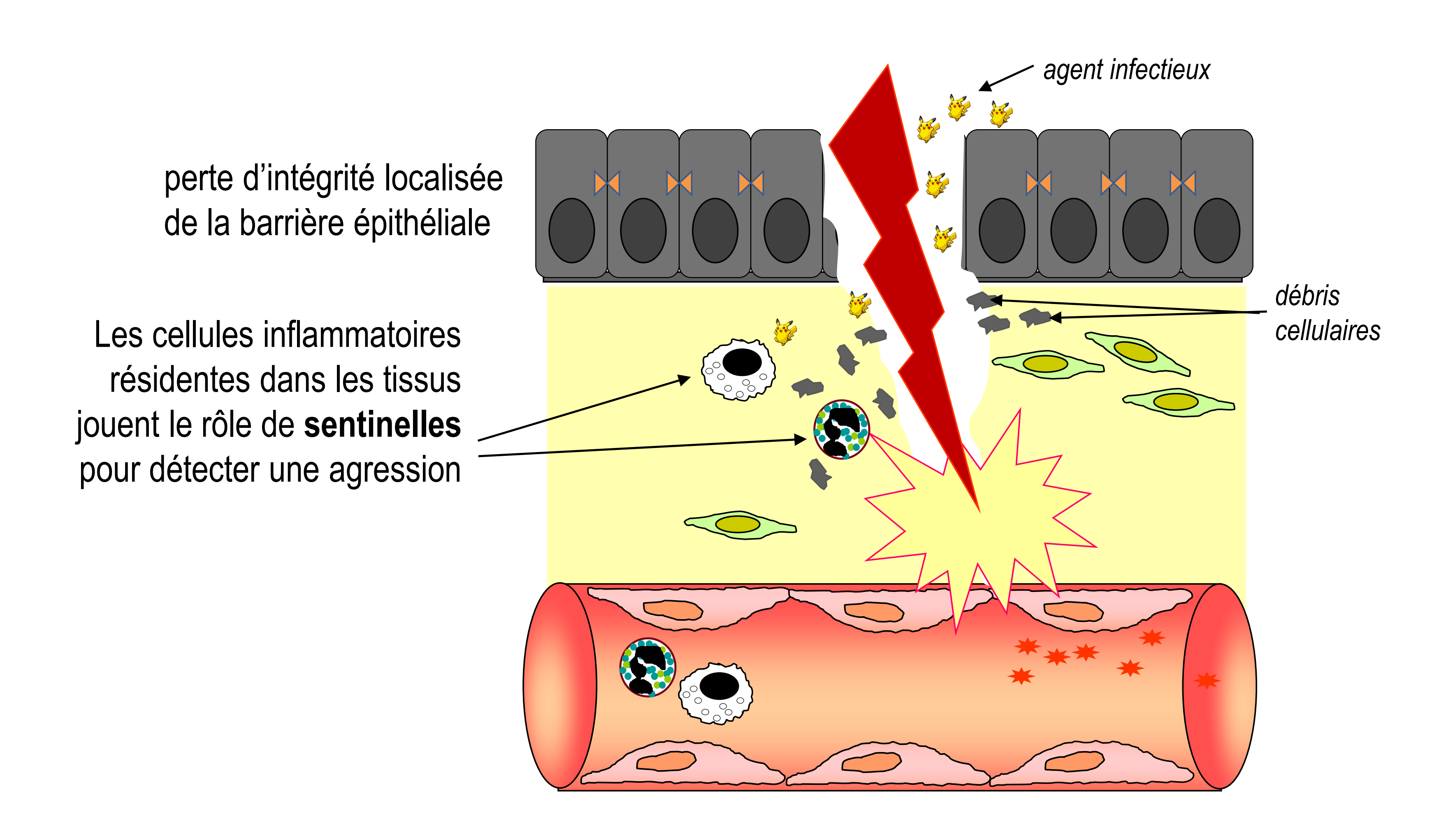
Signes cliniques

Locaux	Généraux
rougeur, chaleur, œdème, douleur	fièvre, asthénie, amaigrissement

organisation du tissu à l'état physiologique

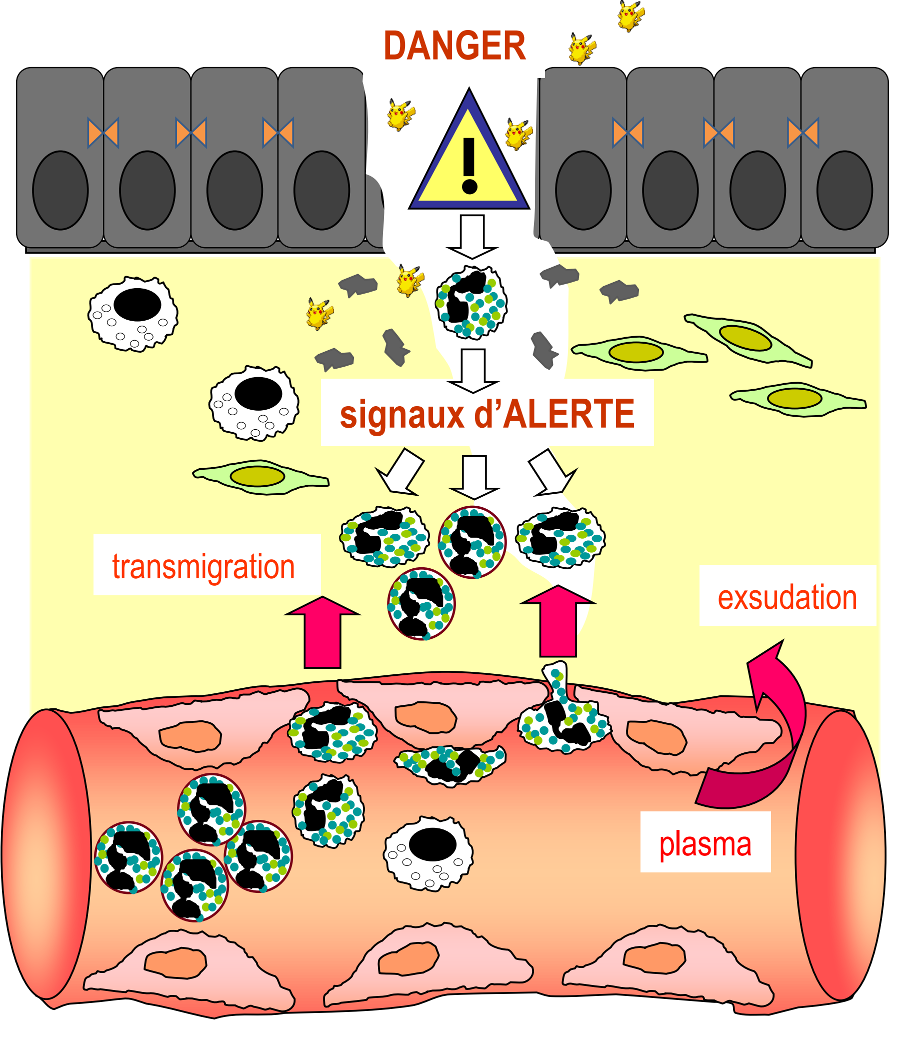


exemple de blessure tissulaire (+/- infection)



La phase d'INITIATION

recrutement et activation des cellules inflammatoires circulantes



La phase d'AMPLIFICATION



rougeur
chaleur
oedème
douleur

élimination du pathogène

dommages tissulaires

augmentation de la perte de substance

granulocytes dégénérés

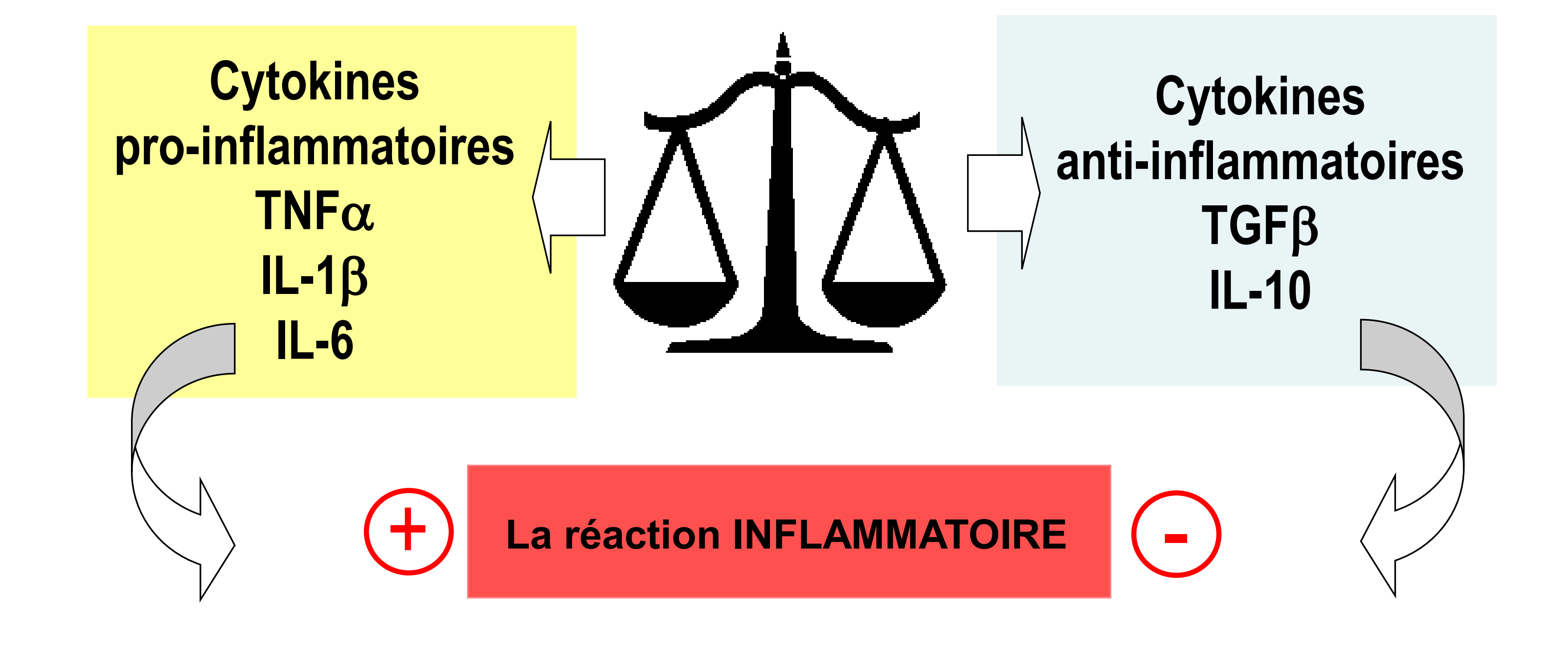
infiltration leucocytaire

gonflement (œdème)

vasodilatation (rougeur)

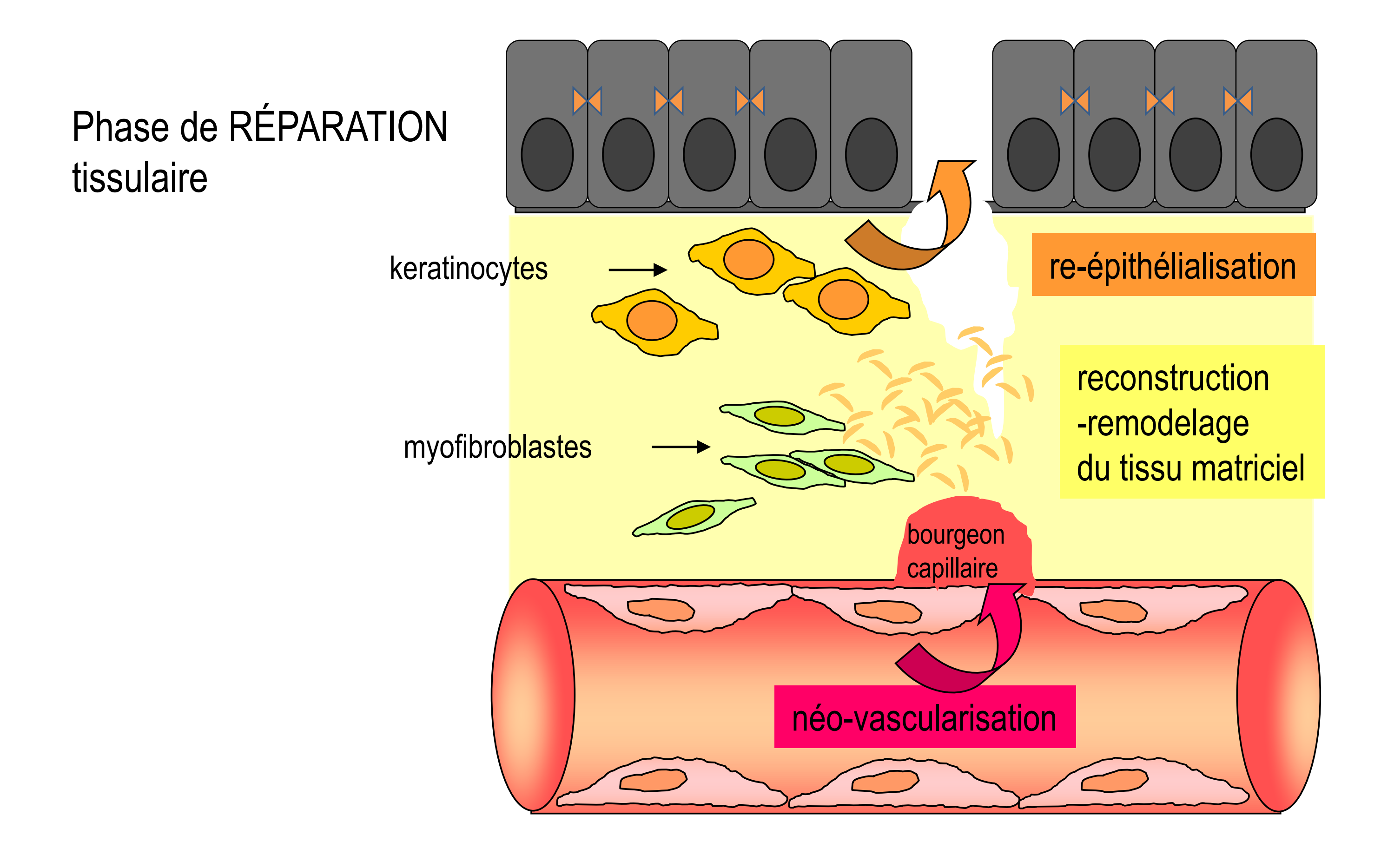
La phase de RÉSOLUTION

Les cytokines contrôlent la réponse inflammatoire

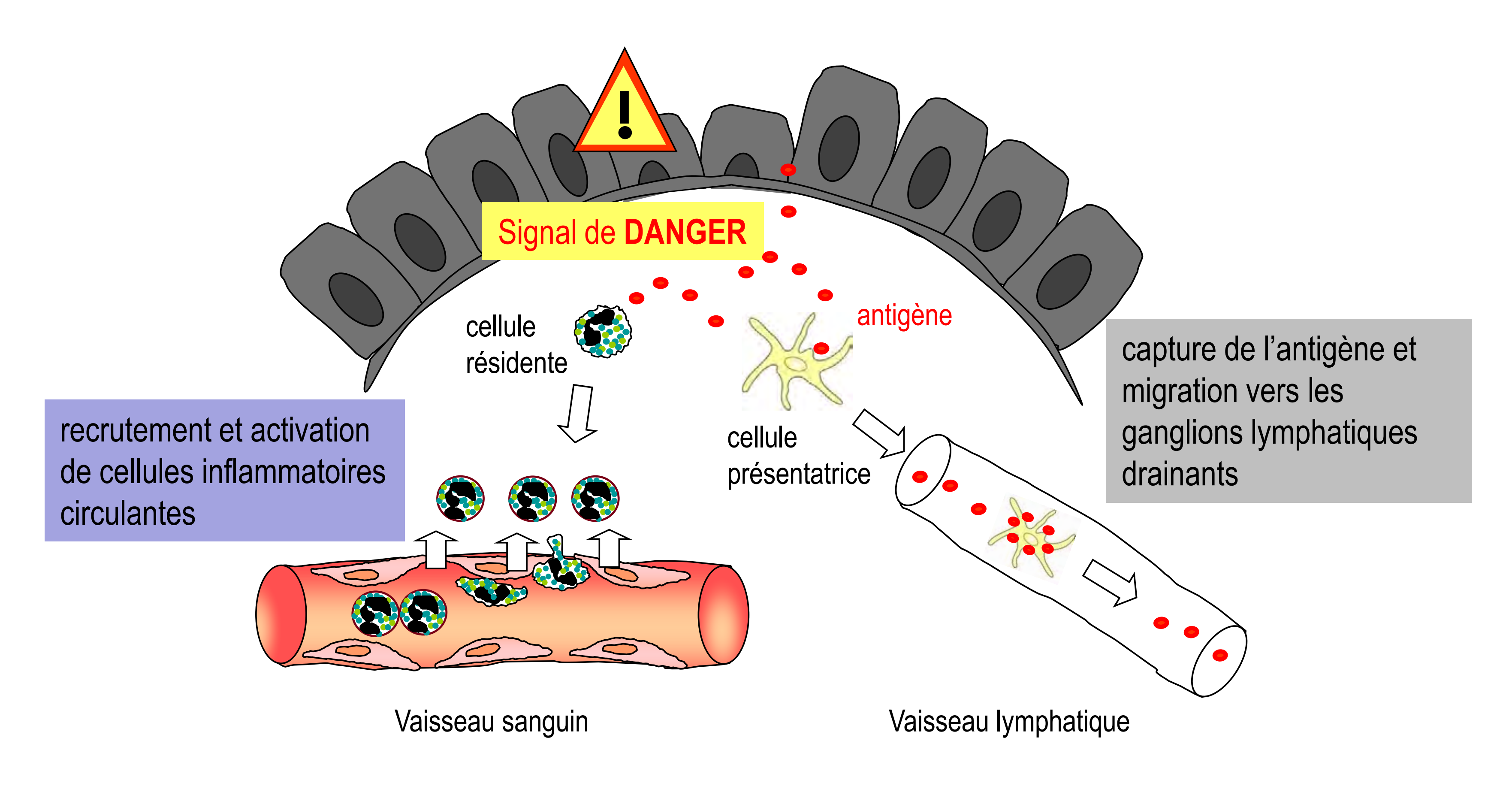


La phase de RÉSOLUTION

Phase de RÉPARATION tissulaire



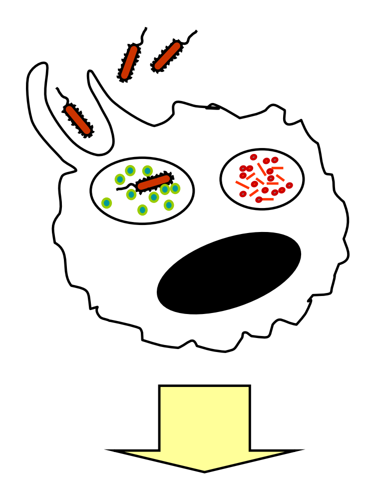
Réponse innée et initiation de la réponse adaptative



Fonctions effectrices des cellules de l'immunité innée

phagocytose

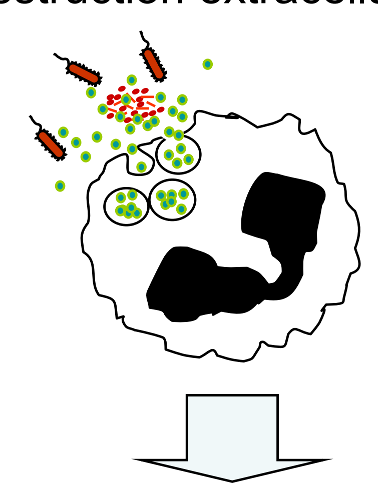
ingestion et digestion dans un compartiment vésiculaire intracellulaire



Nettoyage du foyer
élimination des débris
élimination du pathogène

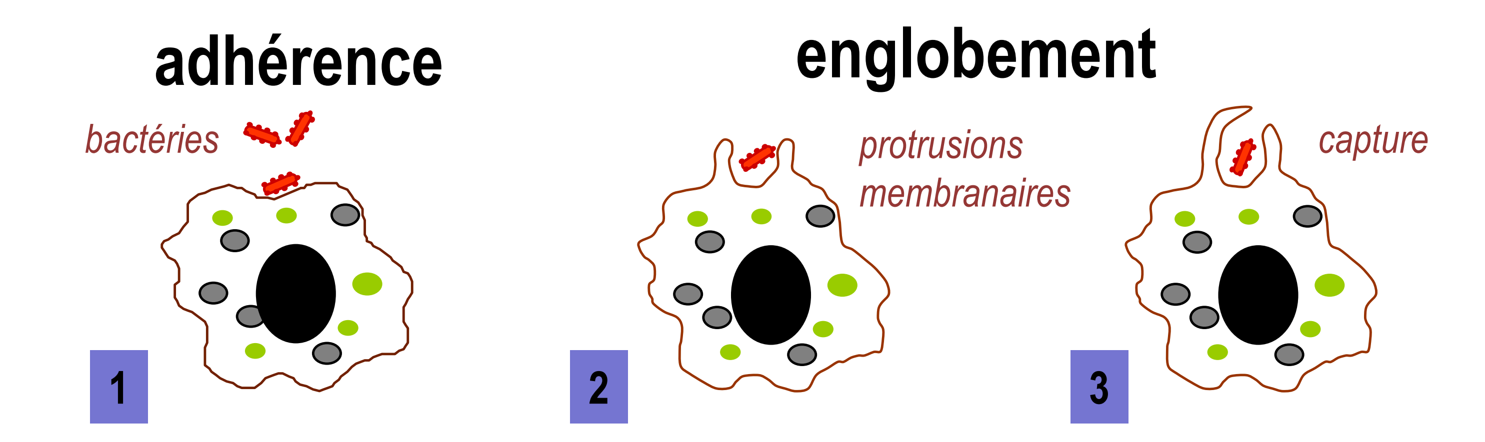
dégranulation

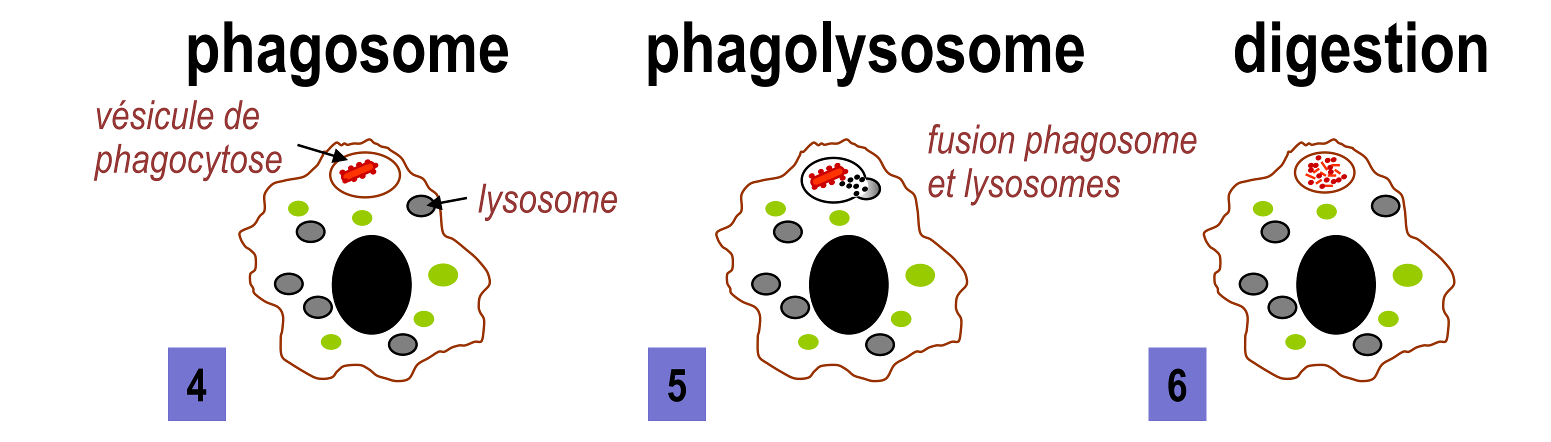
libération de granules toxiques et destruction extracellulaire



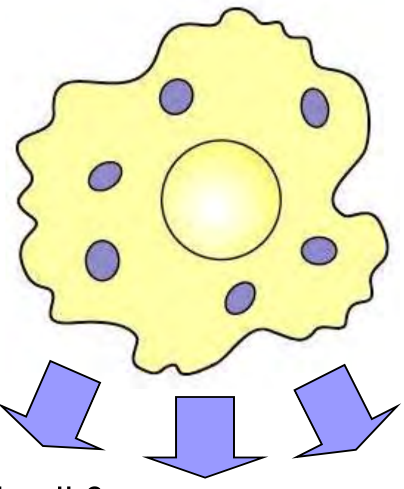
Destruction
cytotoxicité
bactéricidie

LA PHAGOCYTOSE





Fonctions effectrices des cellules de l'immunité innée



Cytokines inflammatoires : IL-1β , TNFα , IL6
Chimiokines

Amines vaso-actives : histamine
Médiateurs lipidiques : prostaglandines, leucotriènes

→ Recrutement et activation d'effecteurs inflammatoires

Peptides anti-microbiens : défensines
Enzymes toxiques : lysozyme, hydrolases acides
Radicaux libres de l'oxygène, de l'azote (NO)

→ Microbicidie

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

IV – FACTEURS CELLULAIRES

➢ REACTION INFLAMMATOIRE ET PHAGOCYTOSE

- INFLAMMATION : conséquence de l'activation
  - Des plaquettes et mastocytes
  - De protéines sériques:
    - Coagulation
    - Kinines
    - Fibrinolyse
    - Complément (alterne, lectine)

  } Vasodilatation
  Accroissement de P.V
  Marginalisation des P.N, diapédèse
  Hyperthermie locale

- FONCTION PHAGOCYTAIRE
  - Mécanismes de lyse indépendants de l'O_2
    - Protéines cationiques : bactéricidie
    - ↑pH du phagosome puis↓
    - Action du lysozyme
  - Action bactéricide dépendante de l'O_2
    - Radicaux oxygénés libres et H_2O_2
    - Myéloperoxydase + halogénures → hypohalites

➢ FONCTION NATURAL KILLER (N.K.)

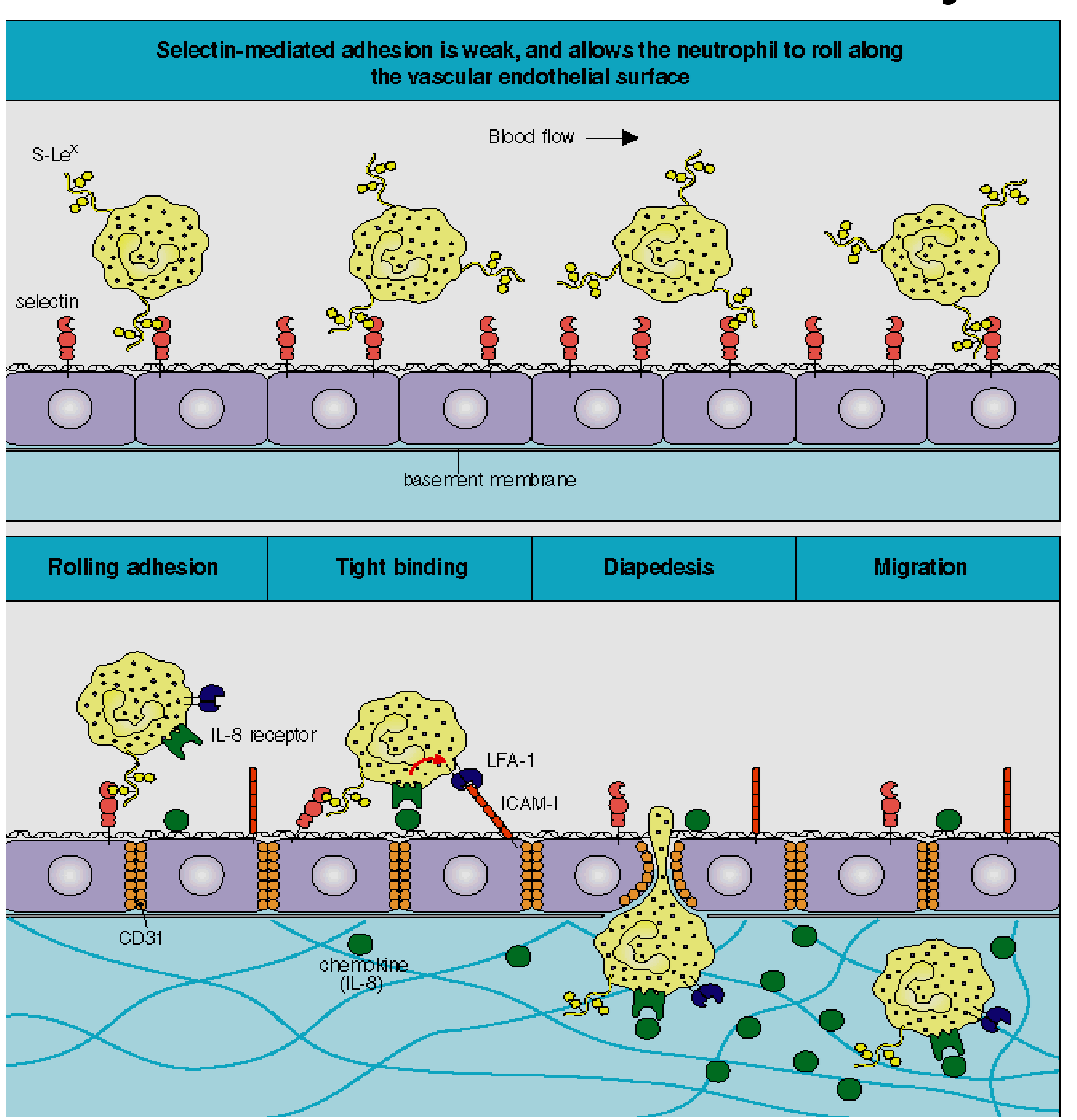
- Action anti-virale

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

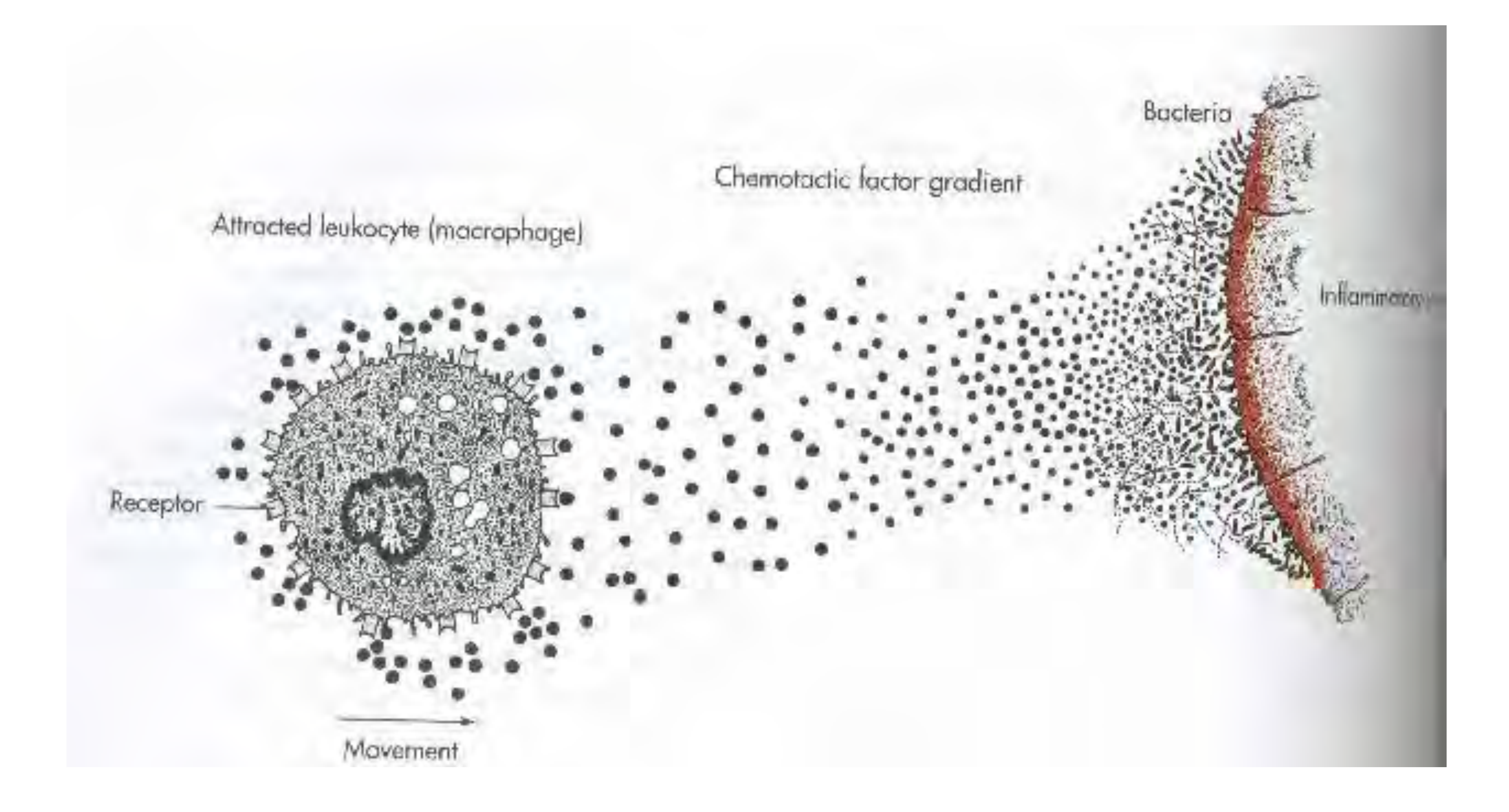
V – PHAGOCYTOSE

- **CHIMIOTACTISME**
  - **MIGRATION ORIENTEE DES PHAGOCYTES**
  - **FACTEURS CHIMIOTACTIQUES**
    - **D’origine bactérienne**
      - **Peptides formylés (fMLP : formyl-met-leu-phe.)**
    - **Fragments du complément**
      - **C5a**
      - **C5b67**
    - **D’origine leucocytaire : masto., P.N, P.B., macrophages**
      - **LTB4 (leucotriène)**
      - **PAF (facteur activateur des plaquettes)**
      - **Chimiokines (cxc) IL-8, MCP-1, MIP-1, kallikréines, PDF, prostaglandines**

Extravasation des leucocytes

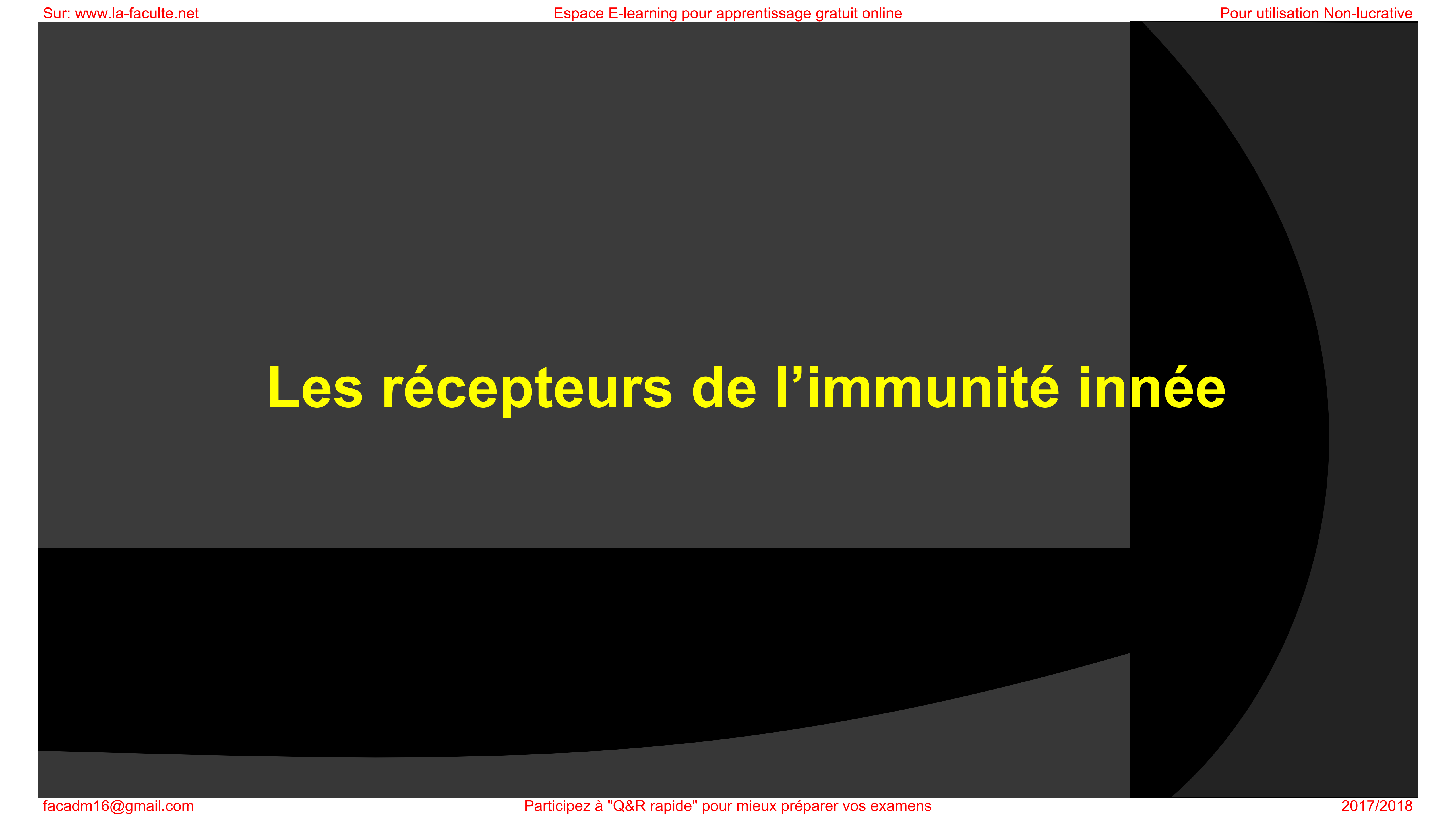


CHIMIOTACTISME



IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

- **CAPTURE**
  - INTERACTION MOLECULAIRE MEMBRANE / PAROI
    - **Rôle d'un ensemble de lectines**
  - INTERACTION PAR L'INTERMEDIAIRE D'**OPSONINES**
    - **C3bi et CR3 (CD11b/CD18) +++**
    - **IgG et RFcγ**
    - **C1q et récepteur**


Les récepteurs de l'immunité innée

Comment identifier le corps étranger à l'organisme?

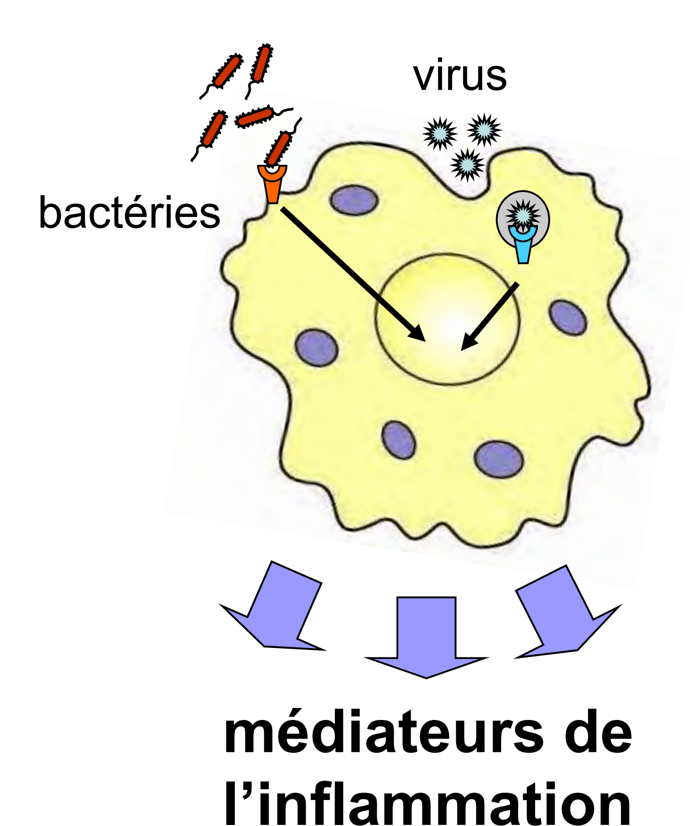
- Reconnaissance fixe – Eduquée à reconnaître les molécules qui sont uniques aux agents pathogènes.

- Les récepteurs pour de telles molécules sont codés dans le DNA germinal - reconnaissance innée.

Advantages :
- très spécifiques pour les pathogènes
- peu de risques de dommages pour l'hôte

Les récepteurs de l'immunité innée

La reconnaissance d'une infection bactérienne ou virale



médiateurs de l'inflammation



Signal de **DANGER**

des motifs conservés sur des classes de pathogènes

PAMP: pathogen associated molecular pattern

des récepteurs qui discriminent les pathogènes

PRR: pattern recognition receptor

=> Reconnaissance de motifs universels

Microorganismes



Récepteurs

PAMPs
Pathogen-associated molecular patterns

PRRs
Pattern-recognition receptors

La reconnaissance des PAMPs est un système ancien, décrit parmi les plantes et les invertébrés
(bases moléculaires similaires entre invertébrés et mammifères)

Pas de distinction entre germes pathogènes et non-pathogènes (commensaux)

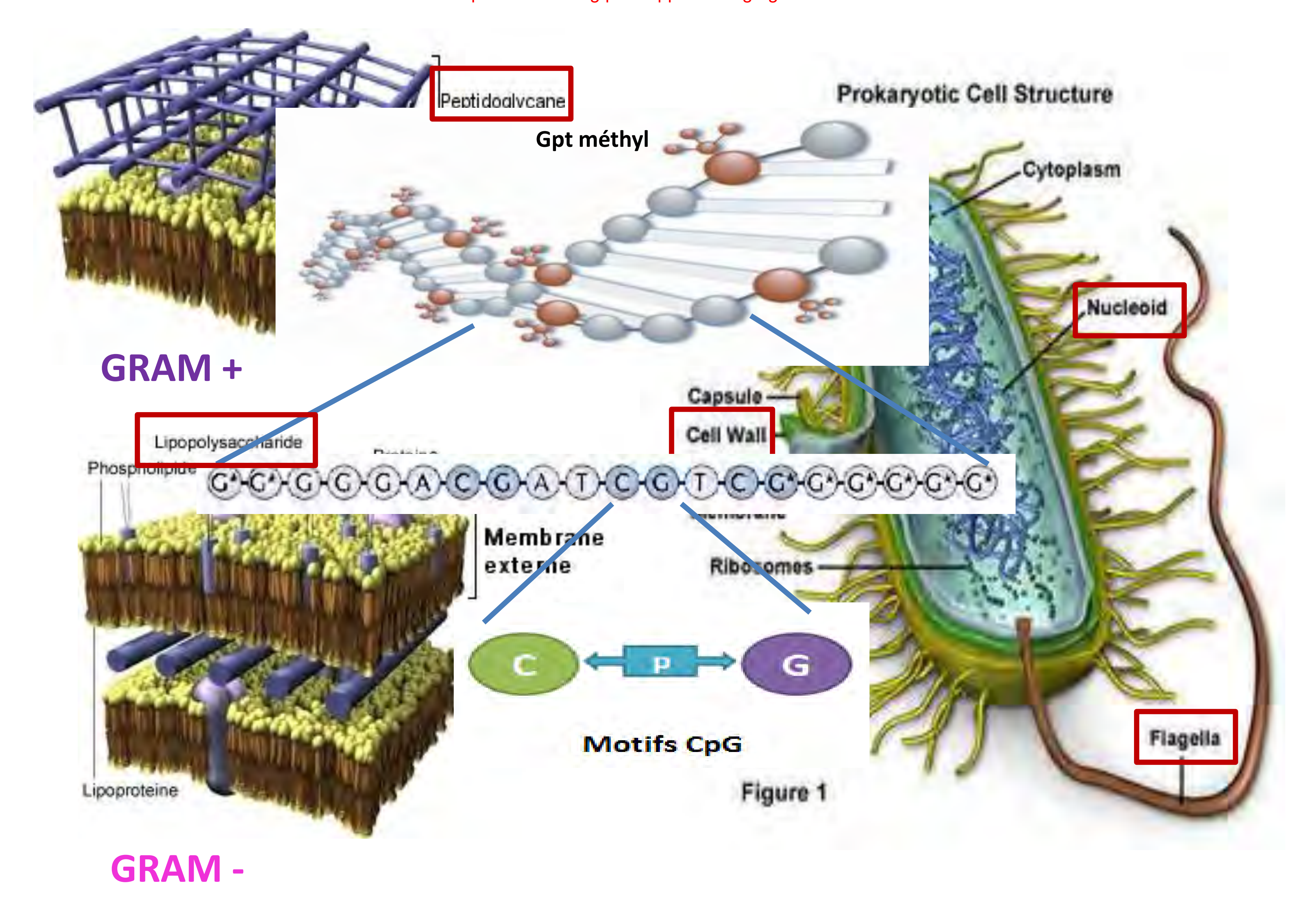
Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs)

Structures moléculaires qui:

- sont retrouvées chez un groupe d'agents pathogènes
- ne sont pas retrouvés dans les tissus de l'hôte
- n'évoluent pas rapidement
- sont essentiels à la survie des microorganismes
- sont invariants entre microorganismes d'une classe donnée

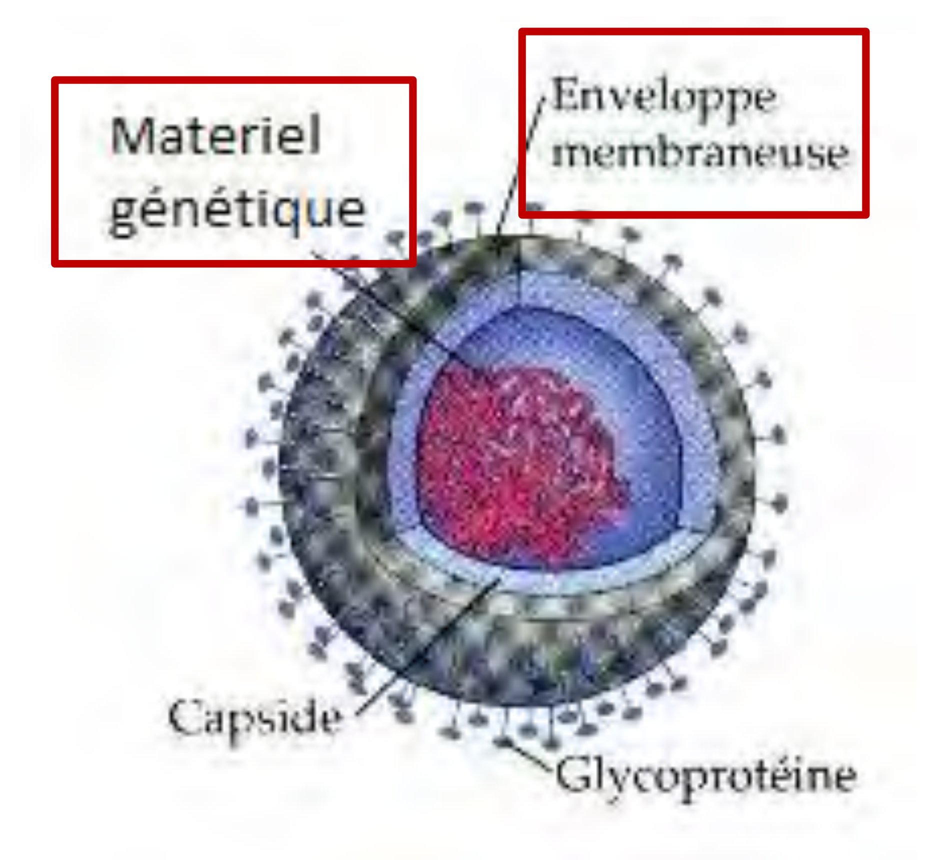
Exemples:

- LPS : lipopolysaccharide de la paroi des bactéries Gram(–)
- PGN: Peptidoglycane
- Acide lipoteichoique des bactéries Gram(+)
- Mannanes de la parois des levures
- Glycolipides des mycobactéries
- DNA non méthylé (CpG DNA) p: pont phosphodiester
- RNA double brin (retrouvé chez certains virus)


Peptidoglycane
Gpt méthyl
Prokaryotic Cell Structure
Cytoplasm
Nucleoid
GRAM +
Capsule
Cell Wall
Lipopolysaccharide
Phospholipide
G*-G*-G-G-G-A-C-G-A-T-C-G-T-C-G*-G*-G*-G*-G*-G*
Membrane externe
Ribosomes
C P G
Motifs CpG
Figure 1
Flagella
Lipoproteine
GRAM -

- ***ARN* ou *ADN***
- ***Simple* ou *double* brin**

- ***Virus nus***
  - ✓ ***Ex: Polio virus***
- ***Virus enveloppés***
  - ✓ ***Ex. : Virus grippal***



Pattern Recognition Receptors (PRRs)

Molécules qui reconnaissent et se lient aux PAMPs.
Elle peuvent être des:

- **Molecules sécrétées:**
  - ❑ **Mannane-binding lectin (MBL) : voie des lectines d'activation du C**
  - ❑ **Protein C-Réactive (CRP) – activation du C par voie classique**
  - ❑ **se fixent aux pathogènes et induisent la phagocytose et l'activation du complément.**
- **Récepteurs de la surface cellulaire** sur les phagocytes qui fixent l'agent pathogène et conduisent à sa **phagocytose**
- **Récepteurs de la surface cellulaire** qui fixent l'agent pathogène et conduisent à la **libération d'effecteurs** moléculaires

La spécificité de reconnaissance des PRRs est fixe.

Inclu une famille de récepteurs - les toll-like receptors (TLRs)

Pattern Recognition Receptors (PRRs)

- Leurs caractéristiques diffèrent des récepteurs spécifiques de l'Ag mis en jeu au cours de l'immunité adaptative
  - *Ne sont pas distribués de façon clonale,*
  - *Ne sont pas générés par réarrangements somatiques,*
- **La spécificité de reconnaissance des PRRs est fixe.**
  - *Permettent plutôt une discrimination d'une classe de pathogènes (ex. les bactéries Gram(-) par la détection du LPS)*
  - *Réponse rapide qui n'implique pas les délais imposés par une expansion clonale de Ly comme lors des réponses adaptatives,*

Les récepteurs de l'immunité innée

Reconnaissance du non-soi via des récepteurs (PRRs)

Composants moléculaires de l'immunité innée

Sérum/fluide (opsonines)

Les protéInes de la phase aigüe
- **Complément (C3, C1q)**
- **Collectines (MBL….)**
- **Pentraxines (CRP, PTX3…)**

Membranaire

- **Récepteurs Scavengers**
- **Récepteurs du complément**
- **Lectines de type C**
- **Récepteurs Toll (TLRs)**

Intracellulaire

Endosomes
- **TLRs**

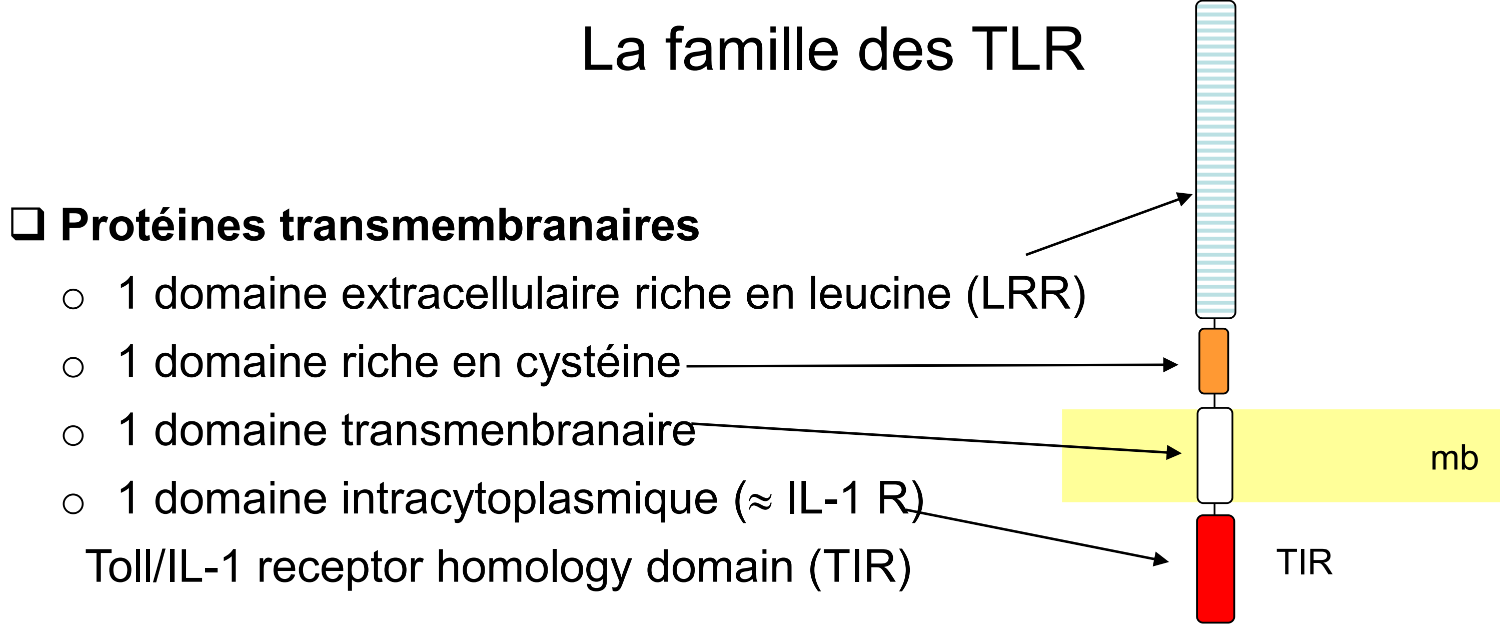
Cytoplasmiques
- **NOD**
- **RIG**
- **MDA5**

Caractéristiques des TLRs « Toll-like receptors »

1) Récepteurs transmembranaires
2) 10 récepteurs identifiés chez l 'homme avec des fonctions distinctes
3) Reconnaisance de plusieurs ligands différents
4) Certains TLRs nécessitent des protéines accessoires pour reconnaître le ligand (LPS/LPB puis CD14 pour le TLR4 associé à MD2)
5) Phylogénétiquement très conservés

Initialement découvert chez la drosophile: protéines toll impliquées dans la morphogénèse et la résistance anti-fongique

La famille des TLR



- **Protéines transmembranaires**
  - 1 domaine extracellulaire riche en leucine (LRR)
  - 1 domaine riche en cystéine
  - 1 domaine transmenbranaire
  - 1 domaine intracytoplasmique (≈ IL-1 R)

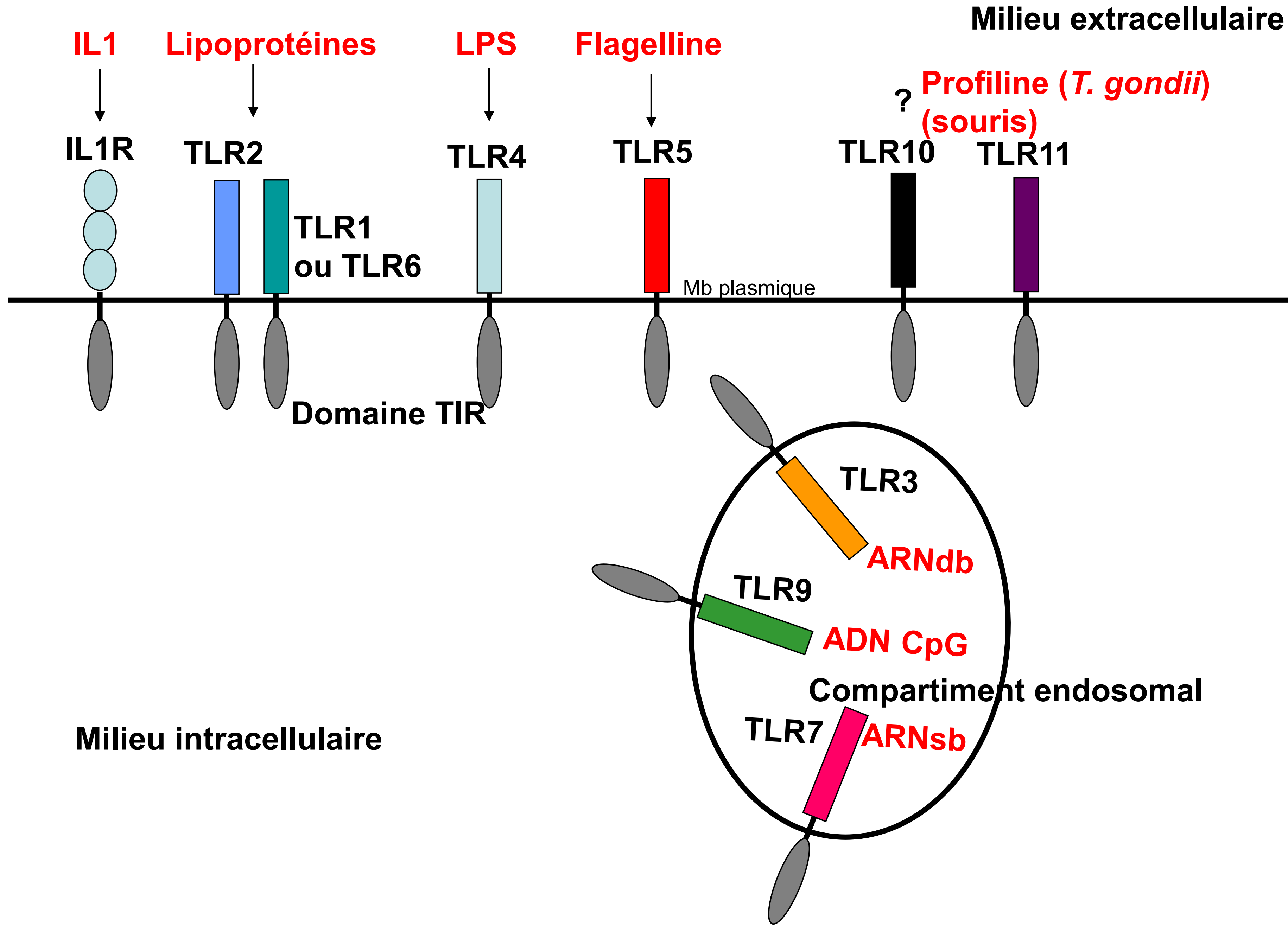
  Toll/IL-1 receptor homology domain (TIR)

- **Localisation :**
  - sur leucocytes circulants:

    monocyte/macrophage, cellules dendritiques, LB
  - sur cellules non immunitaires:

    adipocytes, cellules épithéliales intestinales, cellules endothéliales dermique

- **Les TLR induisent des mécanismes de défense:**
  - réponse adaptée au pathogène
  - production de médiateurs (TNFα, IL-12) , production de NO
  - induction des molécules de co-stimulation, maturation et activation des
  - cellules présentatrices d'antigènes (Cellules dendritiques, Macrophages…)


Milieu extracellulaire
IL1
Lipoprotéines
LPS
Flagelline
?
Profiline (*T. gondii*)
(souris)
IL1R
TLR2
TLR4
TLR5
TLR10
TLR11
TLR1
ou TLR6
Mb plasmique
Domaine TIR
TLR3
ARNdb
TLR9
ADN CpG
Compartiment endosomal
TLR7
ARNsb
Milieu intracellulaire

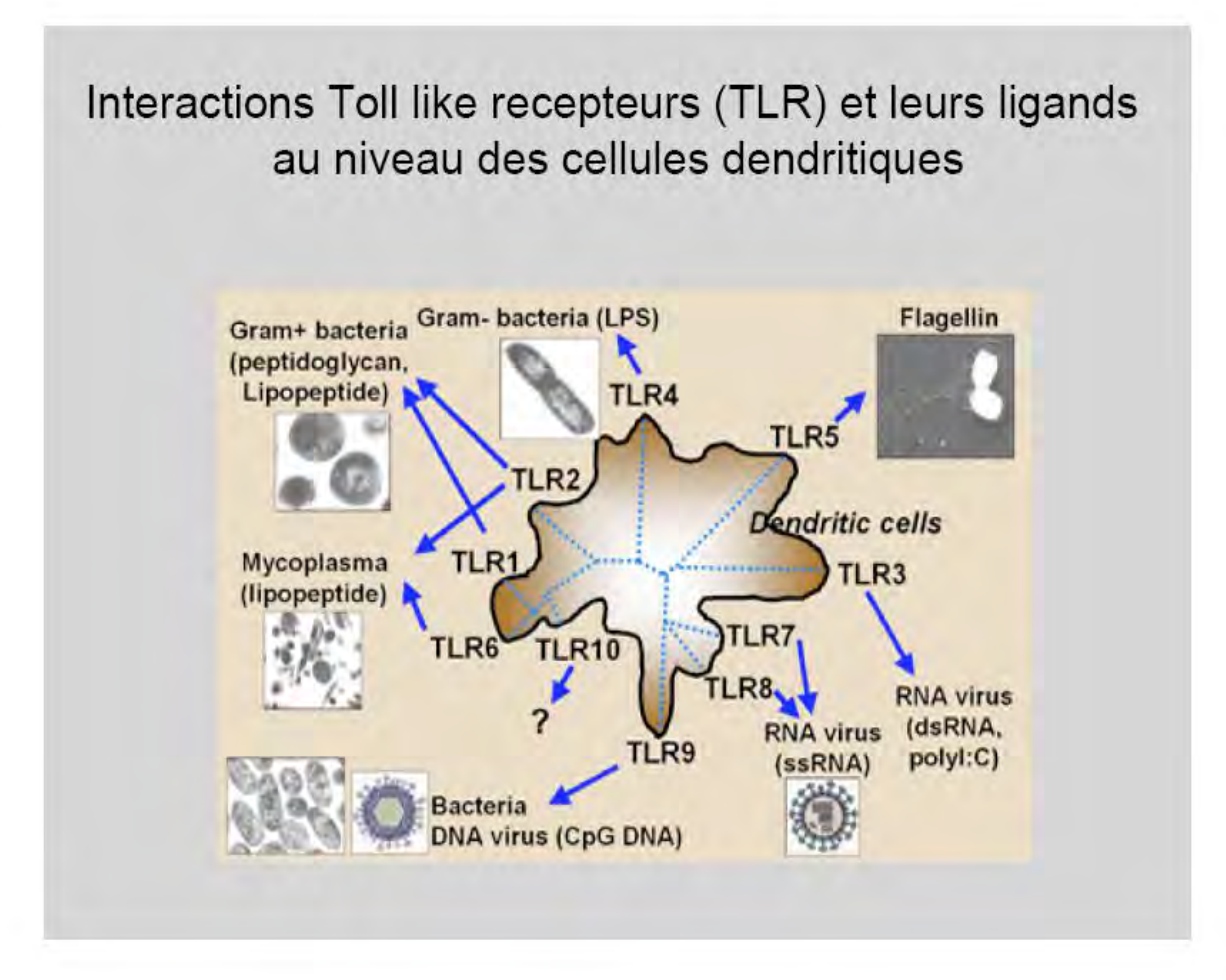
Les Récepteurs des Phagocytes (TLRs)

- Les phagocytes expriment de nombreux récepteurs reconnaissant la surface des pathogènes directement tels que:
  - le récepteur au mannose
  - ou les « Scavenger Receptors » (récepteurs éboueurs) qui reconnaissent des polymères anioniques ou les lipoprotéines acétylées de faible densité
- La liaison des pathogènes aux macrophages induit des réponses immunitaires innées autres que la phagocytose et stimule l'induction des réponses immunitaires adaptées
  - La voie d'activation de tels signaux est déclenchée par une famille de récepteurs transmembranaires conservés au cours de l'évolution et qui semblent fonctionner exclusivement comme des récepteurs de signalisation.
  - *Ces récepteurs « **Toll-Like-Receptors** » décrits pour la première fois chez la **drosophile** où le TLR induit la production de petits peptides anti-fongiques en réponse à des infections par des champignons*

Les Récepteurs des Phagocytes (suite) (TLRs)

– **Chez les mammifères** : il existe une large famille de **TLRs** (10 au moins) dans laquelle de nombreux membres ont été impliqués dans la reconnaissance de patterns microbiens et dans l'activation de voies de signalisation contrôlant l'expression de nombreux médiateurs et effecteurs de l'immunité innée.

- ***TLR4*** : premier découvert ; permet la reconnaissance du ***LPS*** (Gram-), agit via des co-facteurs tels que CD14, protéine MD-2 ou encore la protéine LBP (« LPS Binding Protein »)
- ***TLR3*** : impliqué dans la détection des ***ARN double brins*** (signale la présence de nombreux virus)
- ***TLR5*** : se lie à la ***flagelline*** (signale la présence des bactéries flagellées)
- ***TLR9*** : est activé par ***l'ADN bactérien*** (CpG DNA, PAMPs utilisé comme adjuvant)
- ***TLR2*** : reconnaît de nombreux PAMPs (lipoprotéines, PGN)


Interactions Toll like recepteurs (TLR) et leurs ligands au niveau des cellules dendritiques
Gram+ bacteria (peptidoglycan, Lipopeptide)
Gram- bacteria (LPS)
Flagellin
TLR4
TLR5
TLR2
TLR1
Dendritic cells
Mycoplasma (lipopeptide)
TLR3
TLR6
TLR10
TLR7
TLR8
?
TLR9
RNA virus (dsRNA, polyI:C)
RNA virus (ssRNA)
Bacteria
DNA virus (CpG DNA)

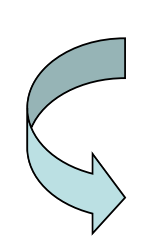
Les Récepteurs de l'immunité innée versus immunité adaptée

Caractéristiques des récepteurs	Immunité Innée	Immunité Adaptée
Spécificité héritée du génome	OUI	NON
Exprimés par toutes les cellules d'un même type	OUI	NON
Déclenchent des réponses immédiates	OUI	NON
Reconnaissent une classe large de pathogènes	OUI	NON
Codés par de multiples segments géniques	NON	OUI
Nécessitent un réarrangement génique	NON	OUI
Distribution clonale	NON	OUI
Capacité à reconnaître de nombreuses variétés de structures moléculaires	NON	OUI

Bactéries
Virus
Parasites
Champignons

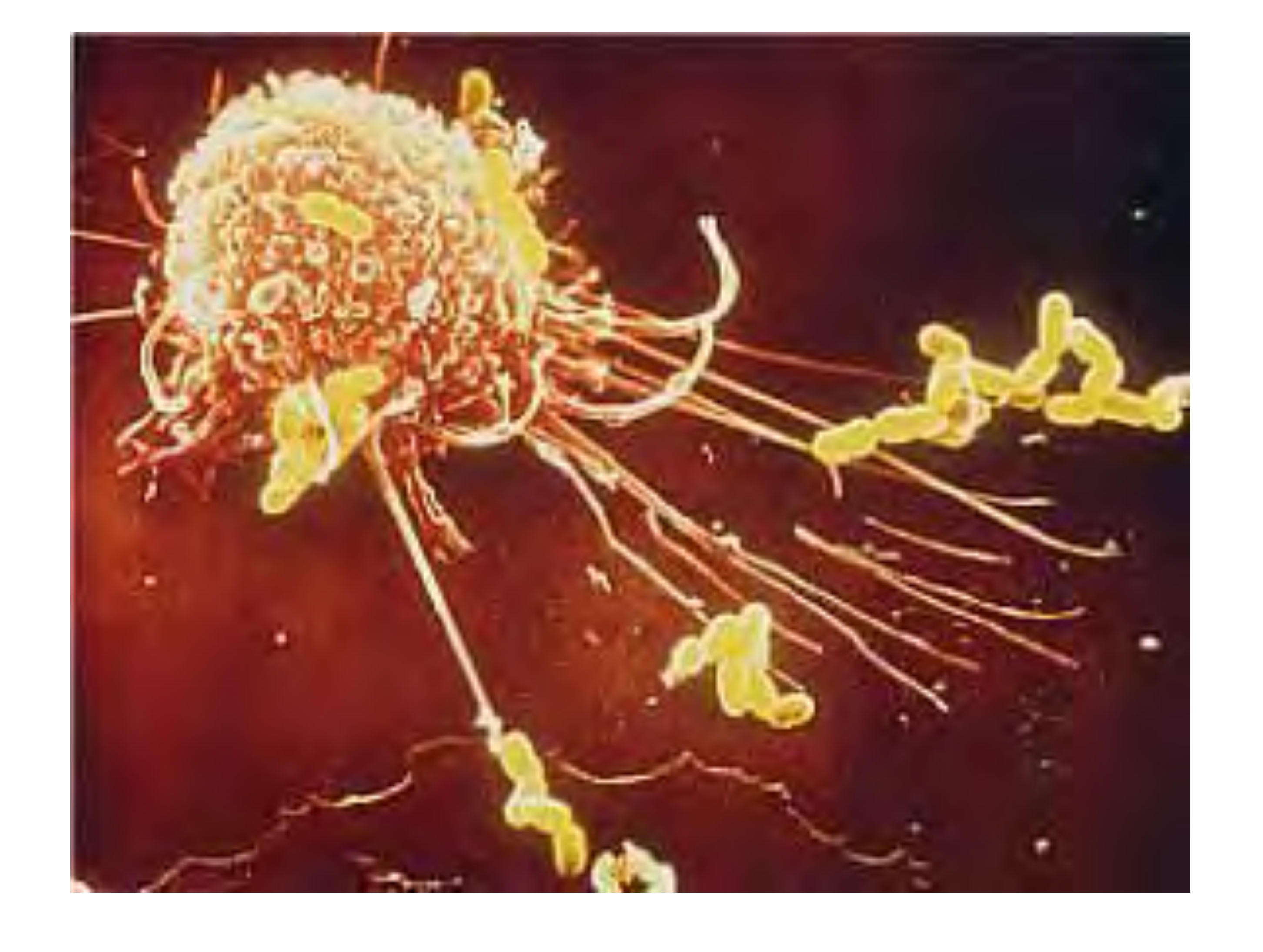
collectines
CRP
C1q
SR
Lectines de type C
TLR2, 4, 5
TLR3, 7, 8, 9
Endosomes
Bactéries
Virus
NLRs
RLRs

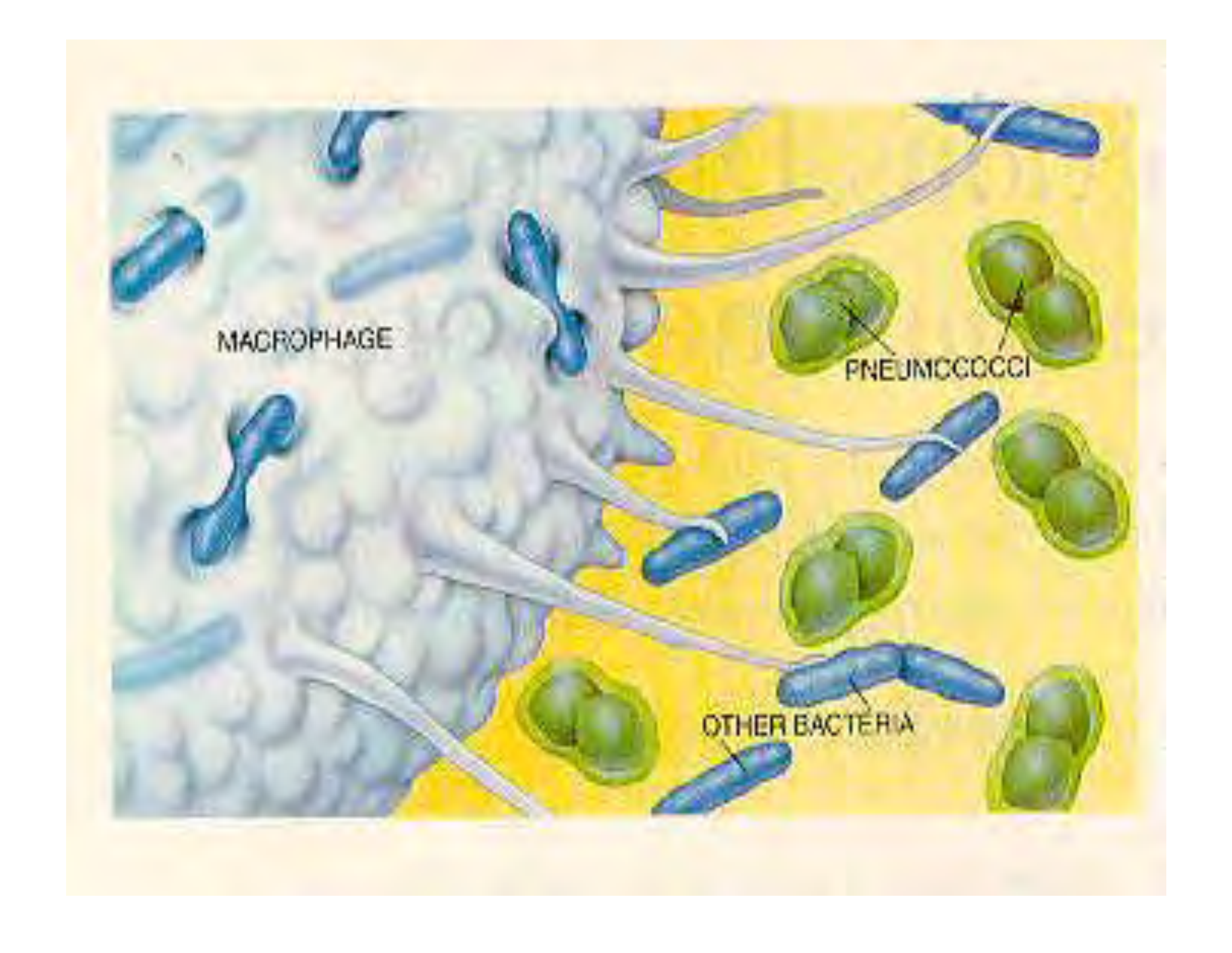
Opsonisation et phagocytose



Facteurs inflammatoires, ROS, élimination du pathogène

Instruction, orientation et initiation de l'immunité adaptative




MACROPHAGE
PNEUMOCOCCI
OTHER BACTERIA

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

ENDOCYTOSE

FORMATION DE PHAGOSOME

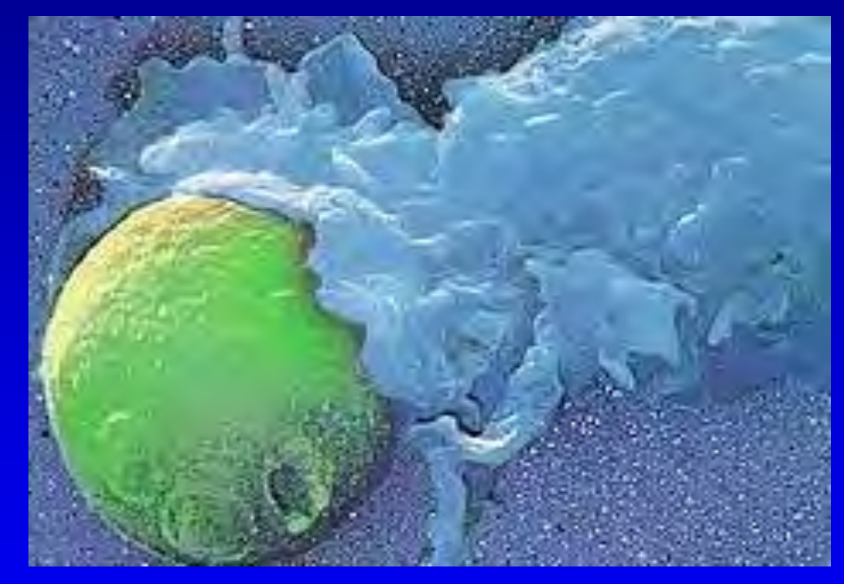
- AUGMENTATION DE CONSOMMATION D'O2
- AUGMENTATION DE PRODUCTION D'Ac. Lactique
- STIMULATION DU CYCLE DES HEXOSES MONOPHOSPHATES

FORMATION DE PHAGOLYSOSOME

- ROLE IMPORTANT DE L'ACIDIFICATION DU PHAGOSOME
- ROLE MAJEUR DU CONTENU DES GRANULES
  - Granulations azurophiles ou primaires
    - Myéloperoxydase, défensines → bactéricidie
  - Granulations spécifiques ou secondaires
    - Aumentation des récepteurs RfMLP
    - Augmentation de CR3
    - Activation de NADPH-oxydase membranaire

Le processus de chimiotaxie

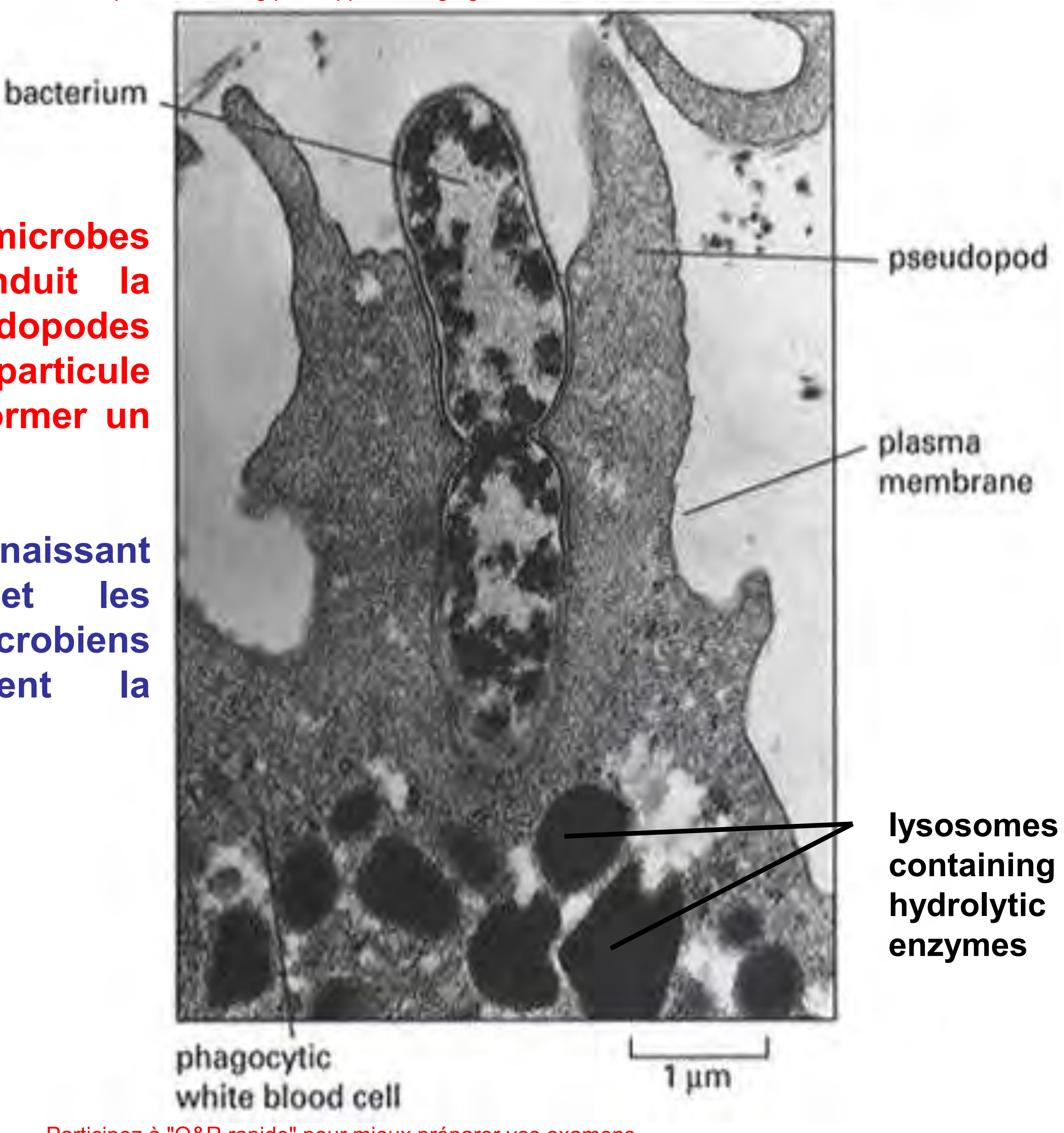
- Les leucocytes des tissus migrent vers les sites d'infection par "crawling" vers les concentrations élevées de substances chimiotactiques telles que la chemokine IL-8 ou les produits bactériens comme les N-formyl peptides



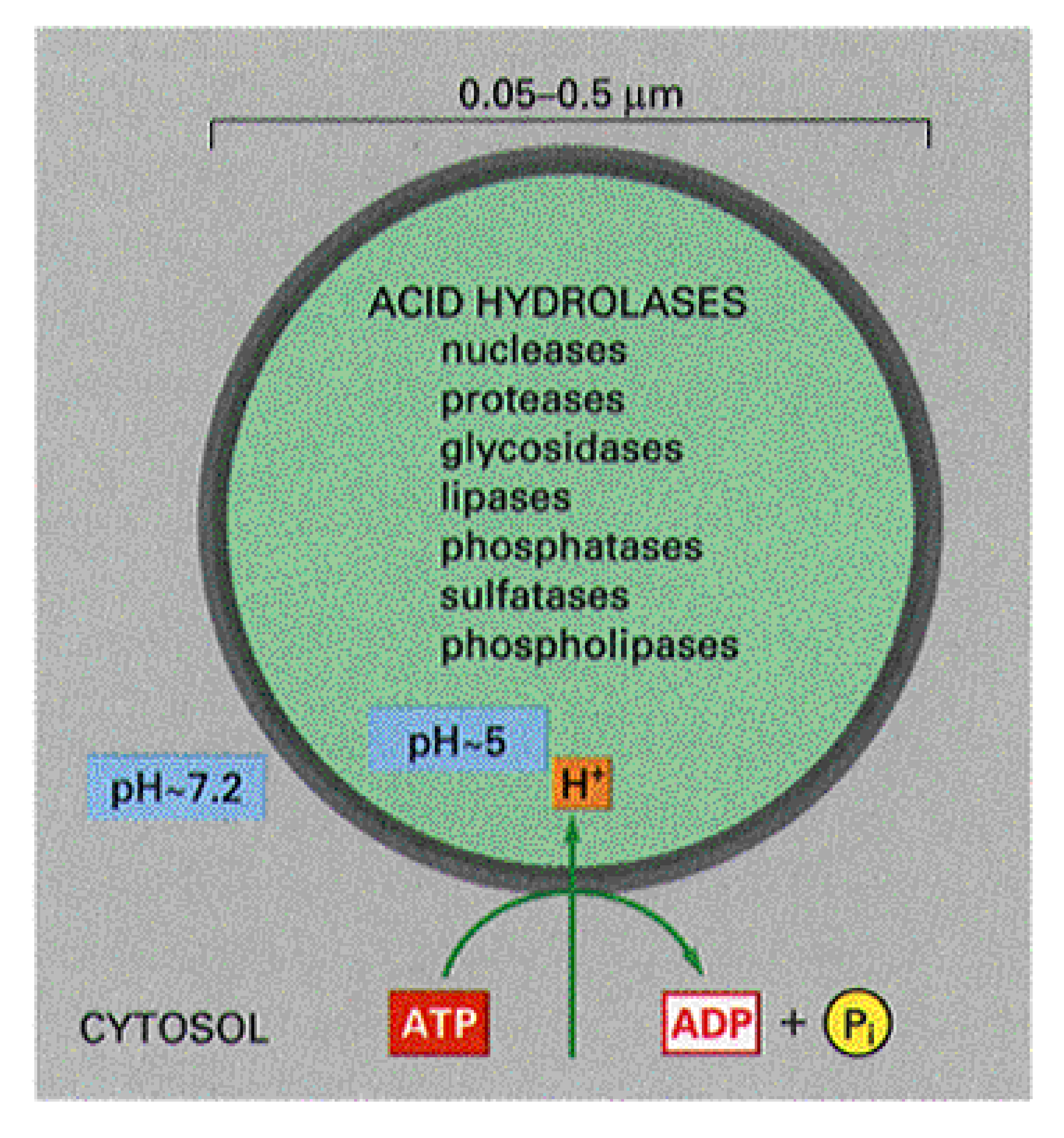
Un macrophage développant ses pseudopodes pour ingérer une levure

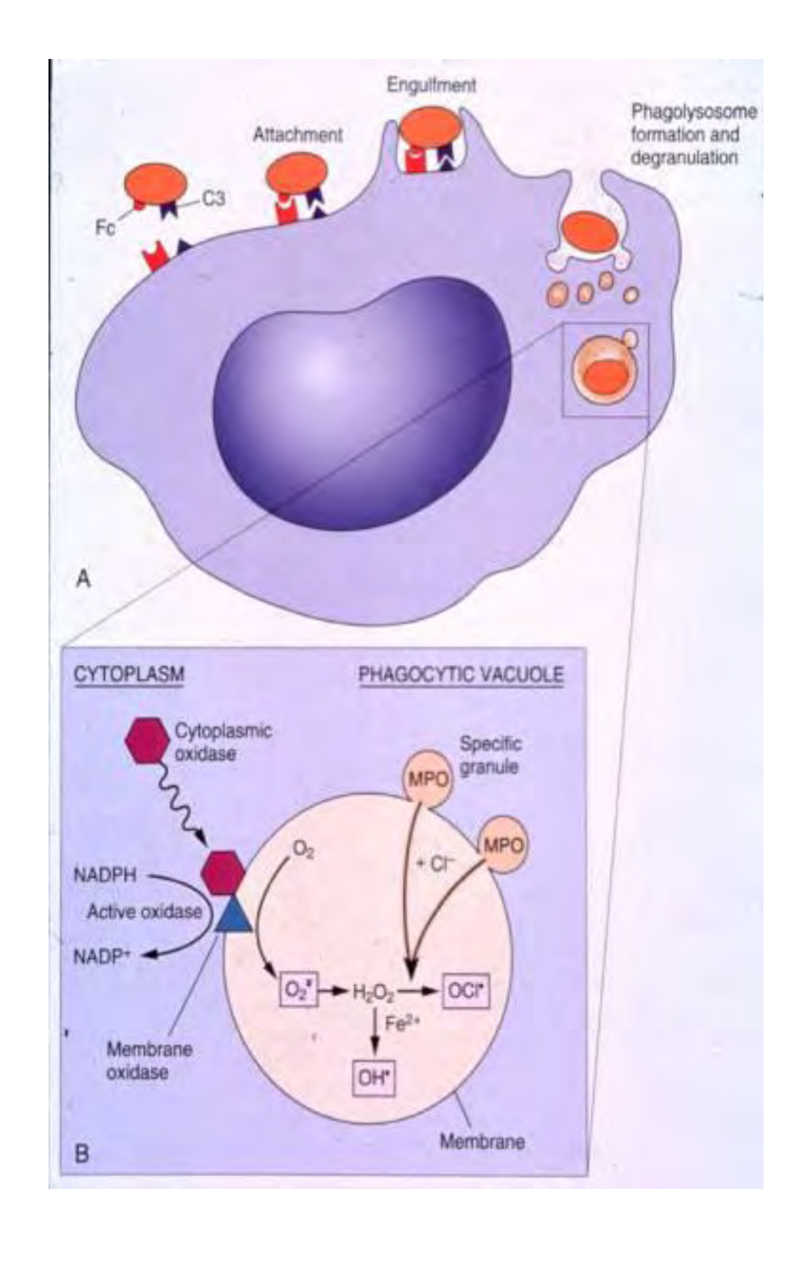
La liaison des microbes recouverts d'Ac induit la formation de pseudopodes qui vont entourer la particule et l'englober pour former un phagosome.

Les récepteurs reconnaissant le complément et les oligosaccharides microbiens favorisent également la phagocytose.



Lysosomes : sont produits par l'appareil de Golgi et contiennent de nombreuses hydrolases acides





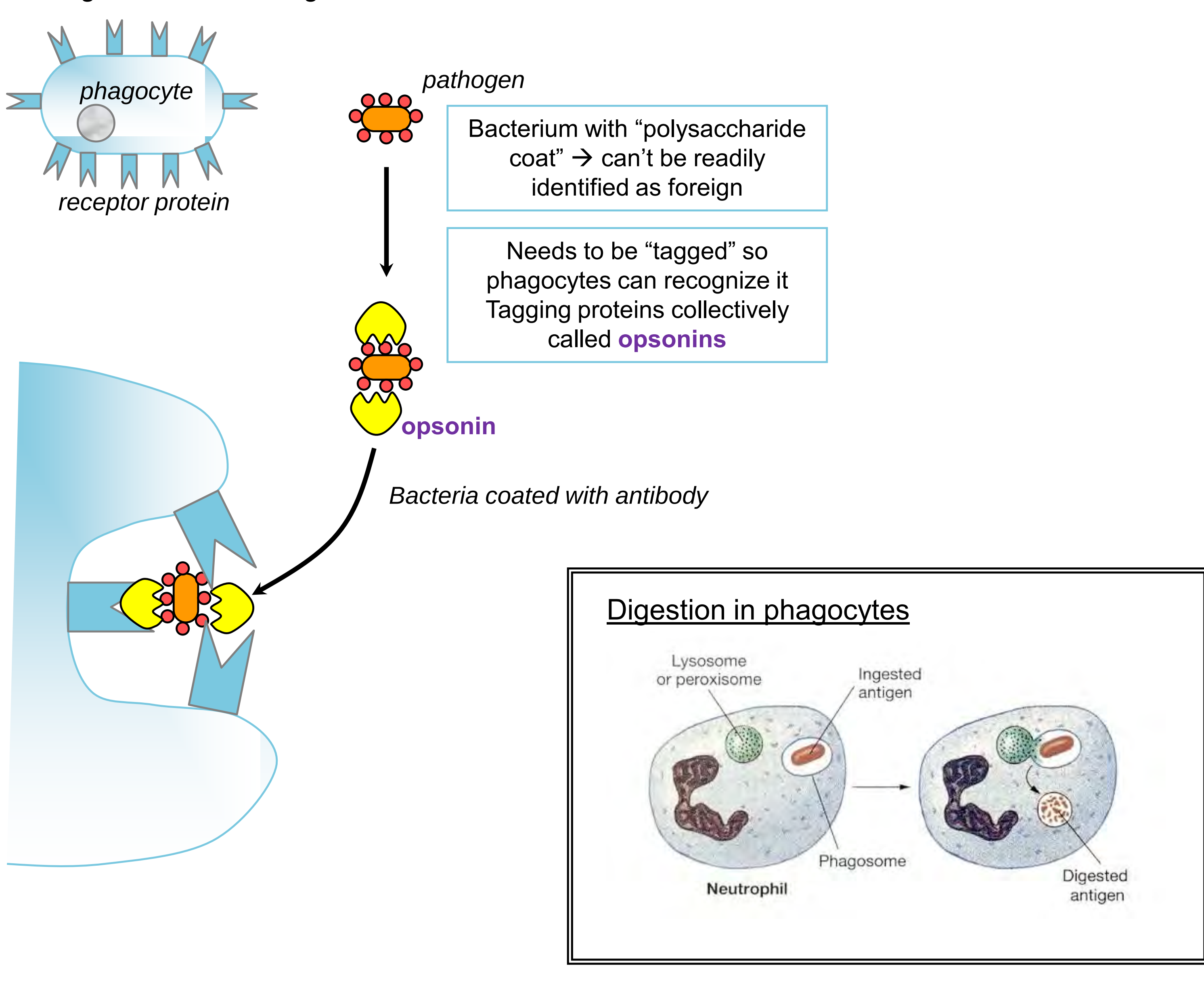
Mécanisme de la phagocytose

Trois étapes:

- reconnaissance et attachement de la particule à ingérer
- englobement « engulfment »
- destruction du matériel ingéré

La fonction du lysosome

Cotran et al. Pathologic basis of disease, 1999



Pathogens without recognizable markers
phagocyte
receptor protein
pathogen
Bacterium with "polysaccharide coat" → can't be readily identified as foreign
Needs to be "tagged" so phagocytes can recognize it
Tagging proteins collectively called **opsonins**
opsonin
Bacteria coated with antibody
Digestion in phagocytes
Lysosome or peroxisome
Ingested antigen
Phagosome
Neutrophil
Digested antigen

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

- **BACTERICIDIE**: mécanismes de lyse très complexes et multiples

MECANISMES DE LYSE DEPENDANT DE L'O2

NADPH-oxydase

- $O_2 \xrightarrow{e^-} O_2^- \xrightarrow{SOD} H_2O_2 \xrightarrow{Fe^{2+}} OH^- + OH^\cdot + Fe^{3+}$

MYELOPEROXYDASE DES LYSOSOMES

- **MPO + H_2O_2 + halogénures (Br-, I-, Cl-) ⟶ hypohalites**

PRODUCTION DE NO

- **L-arginine** $\xrightarrow{\text{NO synthase}}$ **NO + citrulline**

Rôle important de l'IFNγ et du TNF

Action bactéricide des phagocytes dépendant de l'O_2

La phagocytose s'accompagne d'une explosion de l'activité respiratoire générant des substances toxiques dérivés de l'oxygène :

Anion superoxide O^{2-}
Peroxyde d'hydrogen H_2O_2
Radical hydroxyl OH^-
Hypohalites OCl^-
Ions halides Cl^-
Oxyde Nitrique NO

Ces dérivés oxygénés générés dans le macrophage et le neutrophile lors de "l'explosion respiratoire " participent à la destruction du microbe ingéré.

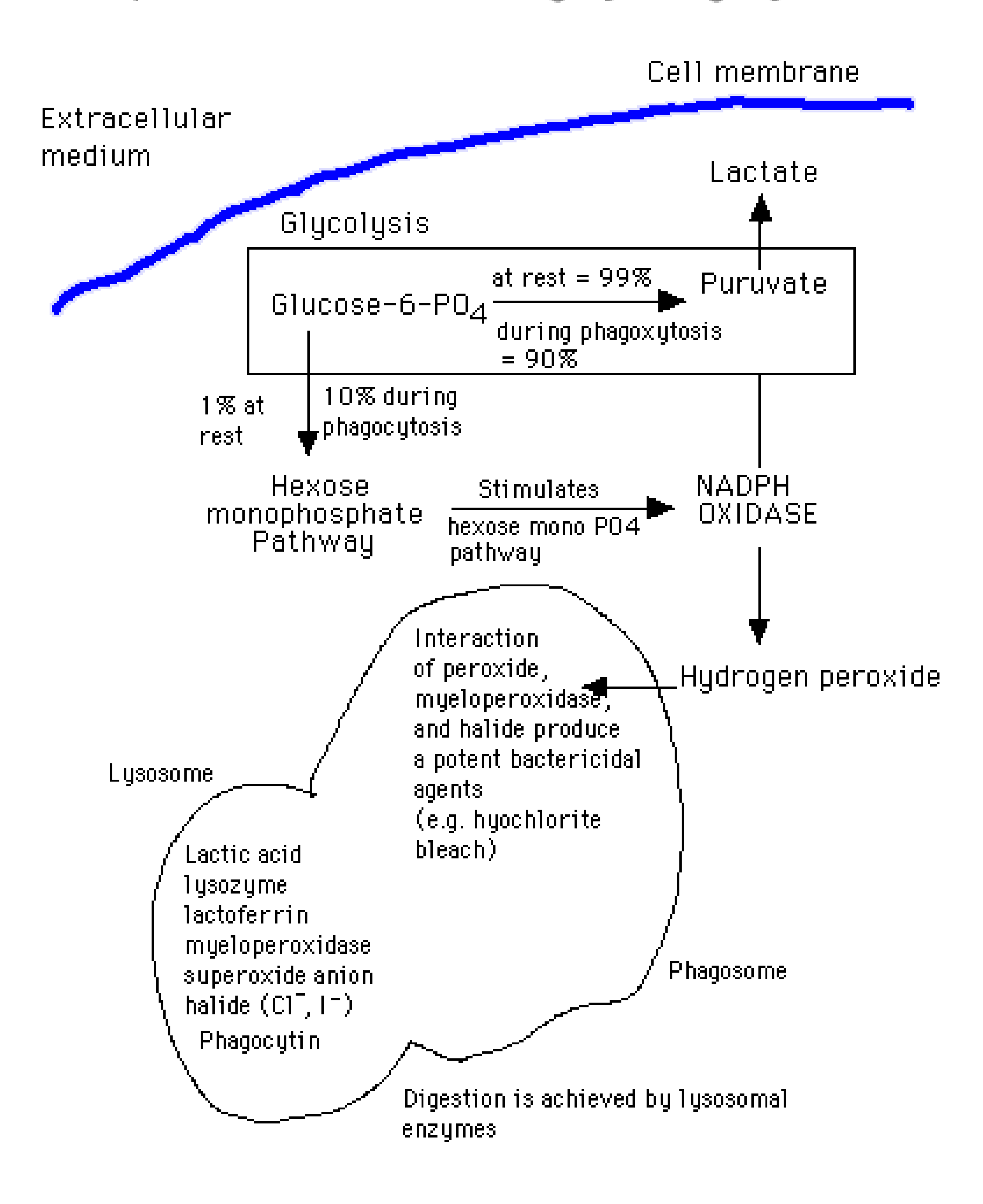
IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

MECANISMES DE LYSE INDEPENDANTS DE L'O2

- Mettent en jeu le **contenu des granulations** deversé dans le phagosome
  - **Défensines** : peptides antimicrobiens (s'insèrent dans les membranes cibles)
  - **Proteines cationiques:** agents microbicides retrouvés dans lesgranules de certains neutrophiles spécialement les éosinophiles
  - BPI (bacterial permeability increasing protein)
  - **Lysozyme:**enzyme saccharolytique détruit la paroi des bactéries **Gram +**
  - **Lactoferrine** prive la bactérie en fer en s'y fixant avec haute affinité.
  - Hydrolases acides (protéases, nucléases)
  - Protéases neutres
  - Cathepsine G
  - Collagénase, élastase, gélatinase

REGULATION DE L'ACTIVATION DES MACROPHAGES

- **IFNγ et TNFα** stimulent le macrophage pour production de NO
- IL-1 et IL-6
- TNFα , IL-8 et GM-CSF ↑action microbicide des P.N.
- TGFβ et NO inhibent cette production


Steps of Microbial Killing by Phagocytes
Cell membrane
Extracellular medium
Lactate
Glycolysis
Glucose-6-PO4
at rest = 99%
Puruvate
during phagoxytosis = 90%
1% at rest
10% during phagocytosis
Hexose monophosphate Pathway
Stimulates
hexose mono PO4 pathway
NADPH OXIDASE
Interaction of peroxide, myeloperoxidase, and halide produce a potent bactericidal agents (e.g. hyochlorite bleach)
Hydrogen peroxide
Lysosome
Lactic acid
lysozyme
lactoferrin
myeloperoxidase
superoxide anion
halide (Cl⁻, I⁻)
Phagocytin
Phagosome
Digestion is achieved by lysosomal enzymes

LE SYSTÈME DU COMPLEMENT ET IMMUNITE INNEE

LE SYSTÈME DU COMPLEMENT

Ensemble de protéines sériques synthétisées par le foie et impliquées dans une cascade d'activations séquentielles dont les principaux effets sont:

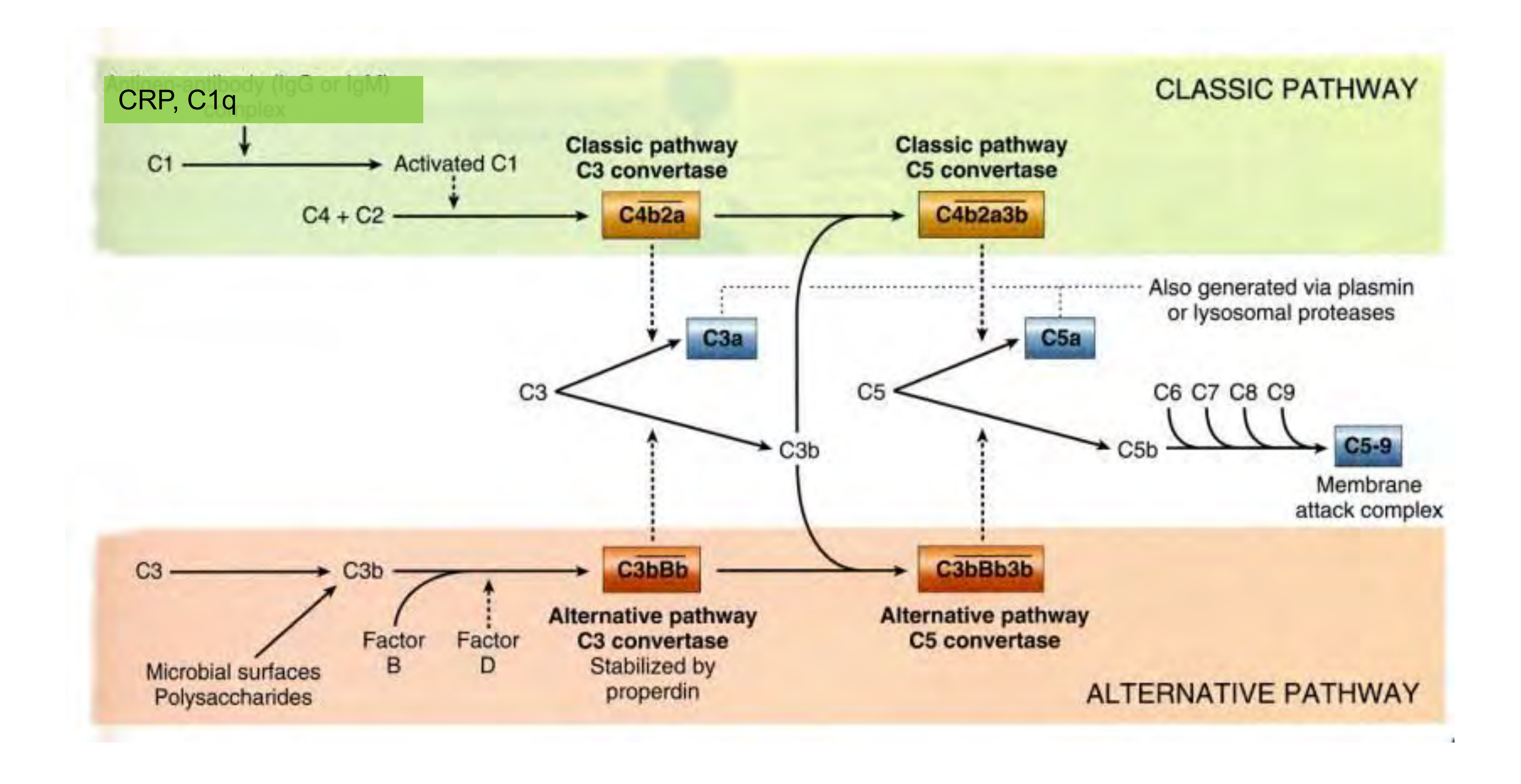
- La lyse d'un pathogène par un complexe d'attaque membranaire
- La facilitation de la phagocytose par des opsonines
- Une action pro-inflammatoire via des anaphylatoxines

VOIE CLASSIQUE	**VOIE MBP**	**VOIE ALTERNE**
Activation par interaction de **C1q** avec : L'**agent infectieux** directement, La protéine **CRP**, ou Le complexe antigène-anticorps.	Activation par interaction de la protéine **MBP** avec les **résidus mannose** présent à la surface de l'agent infectieux.	Activation par interaction de la protéine C3b avec la surface de l'agent pathogène.
C1q, C1r, C1s C4 C2	MBP, MASP-1, MASP-2 C4 C2	C3b B D

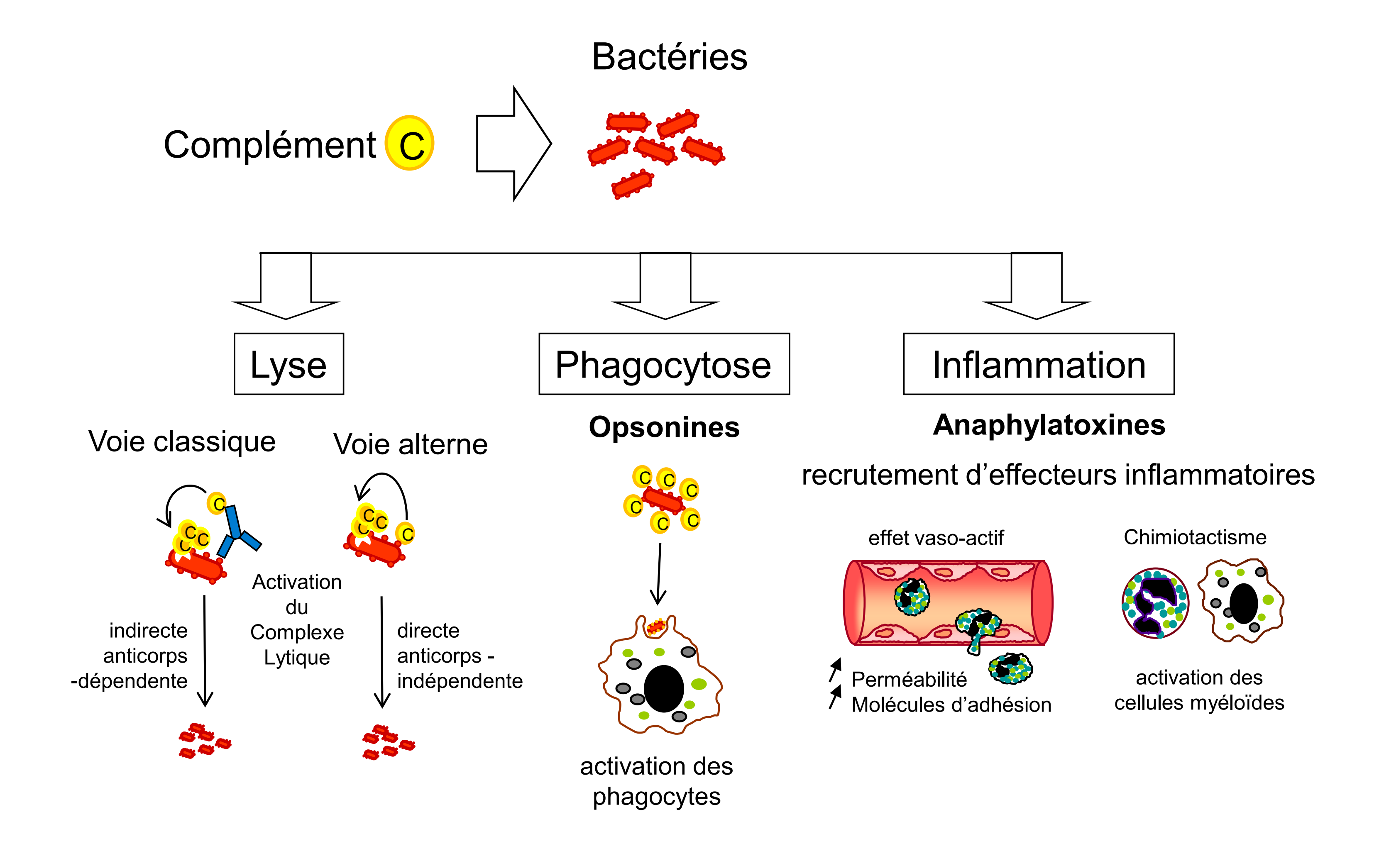
C3 convertase

Les **anaphylatoxines** : C3a, C4a, C5a	**C3b**	Le **complexe d'attaque membranaire** : C5b, C6, C7, C8 et C9
Activation de la **réaction inflammatoire**.	**Triple action :** - Opsonisation, - Activation de la formation du complexe d'attaque membranaire, - Amplification du complément par la voie alterne.	**Lyse** de l'agent pathogène.

Schéma représentant les grandes étapes et l'action des différentes voies d'activation du complément : la voie classique, la voie MBP et la voie alterne.


CRP, C1q
CLASSIC PATHWAY
C1
Activated C1
C4 + C2
Classic pathway
C3 convertase
C4b2a
Classic pathway
C5 convertase
C4b2a3b
Also generated via plasmin
or lysosomal proteases
C3a
C5a
C3
C3b
C5
C6 C7 C8 C9
C5b
C5-9
Membrane
attack complex
C3
C3b
C3bBb
C3bBb3b
Factor
B
Factor
D
Microbial surfaces
Polysaccharides
Alternative pathway
C3 convertase
Stabilized by
properdin
Alternative pathway
C5 convertase
ALTERNATIVE PATHWAY

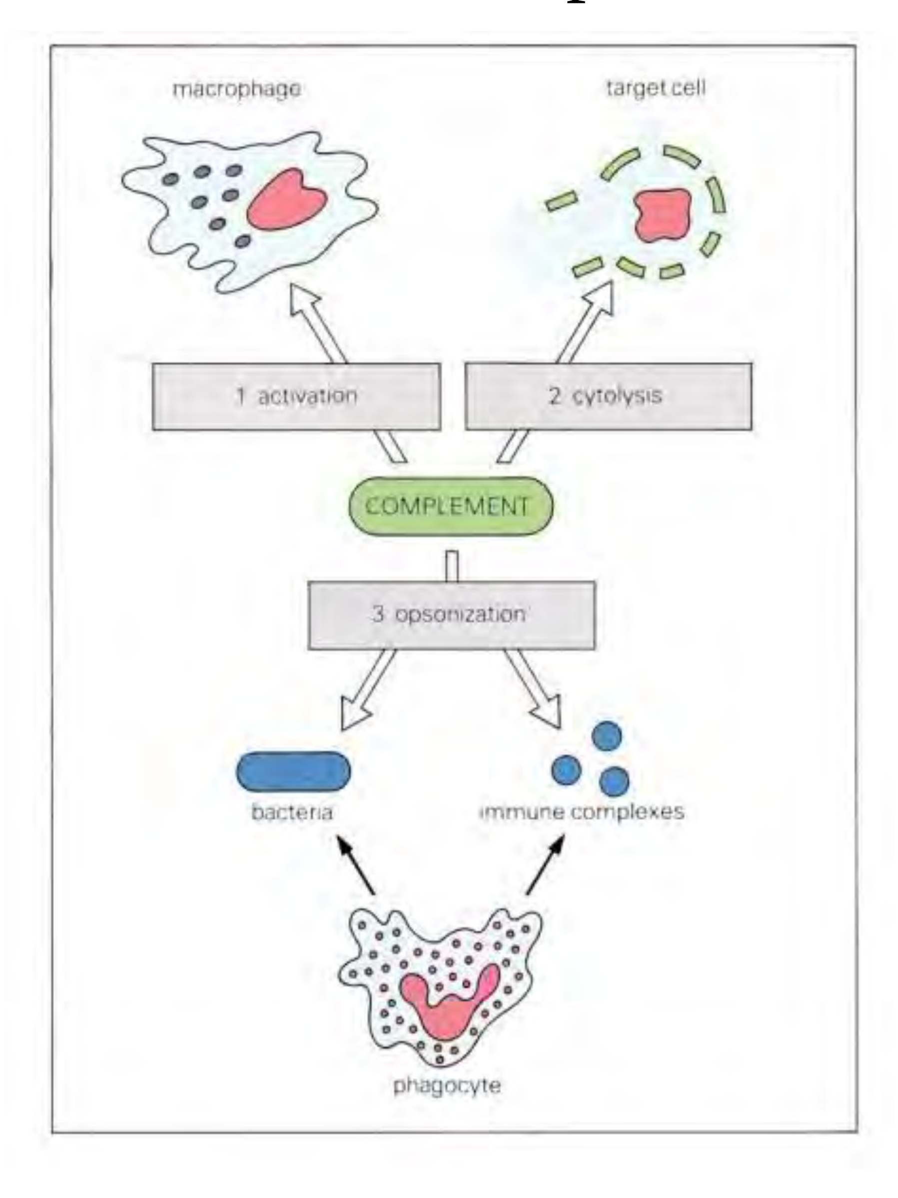
rôle du COMPLEMENT dans la réponse immune



La cascade de complément

- Voie classique, voie des lectines et voie alterne
- C3 contrôle les trois voies
- **C3a et C5a** sont les **'anaphylatoxines':** libèrent l'histamine et C5a a une activité chimiotaxique importante
- C5a active la voie des lipooxygénases et augmente l'adhésion leucocytaire
  C3b et C3bi fonctionnent comme des **opsonines**
- C5-9 forme le '**membrane attack complex**' **(MAC),** l'élément actif dans la lyse des cellules

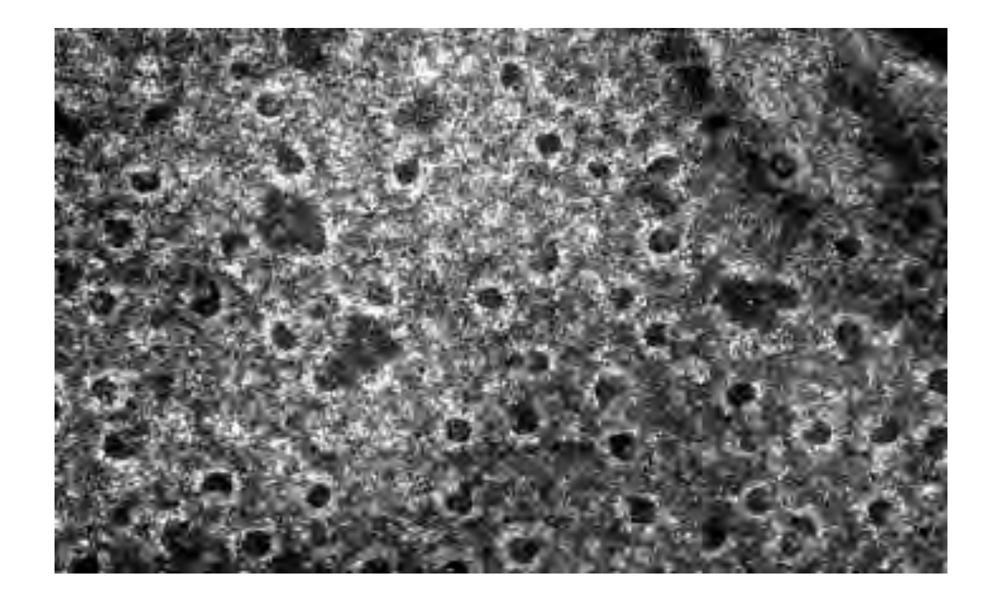
Le rôle du complément



Ab

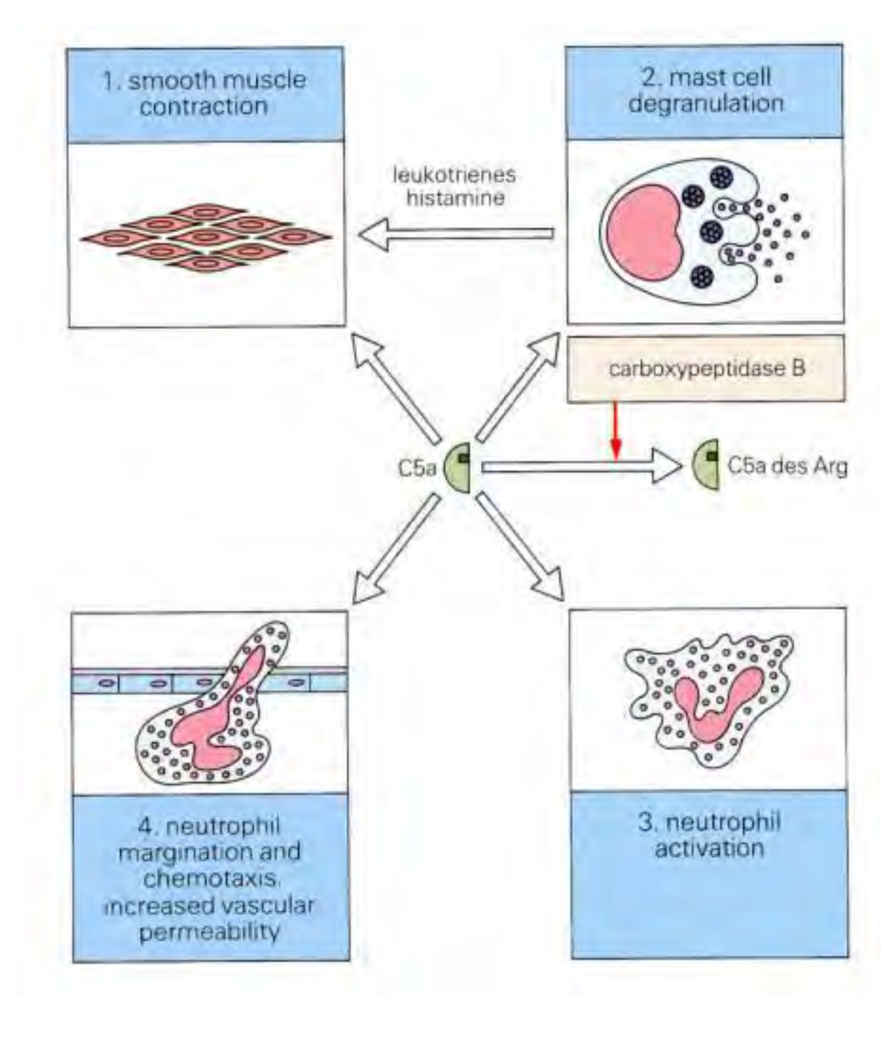
La voie des lectines





E-M of MAC in *Shigella dysentariae*

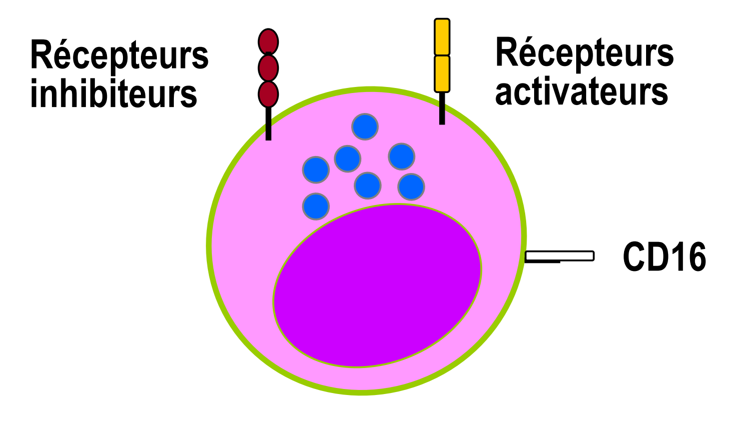
Fonctions du fragment C5a du complément



LES CELLULES NK ET IMMUNITE INNEE

Les cellules NK « natural killer »

Ces cellules ont la fonction de tuer les cellules de l'organisme cancéreuses ou infectées par un virus.



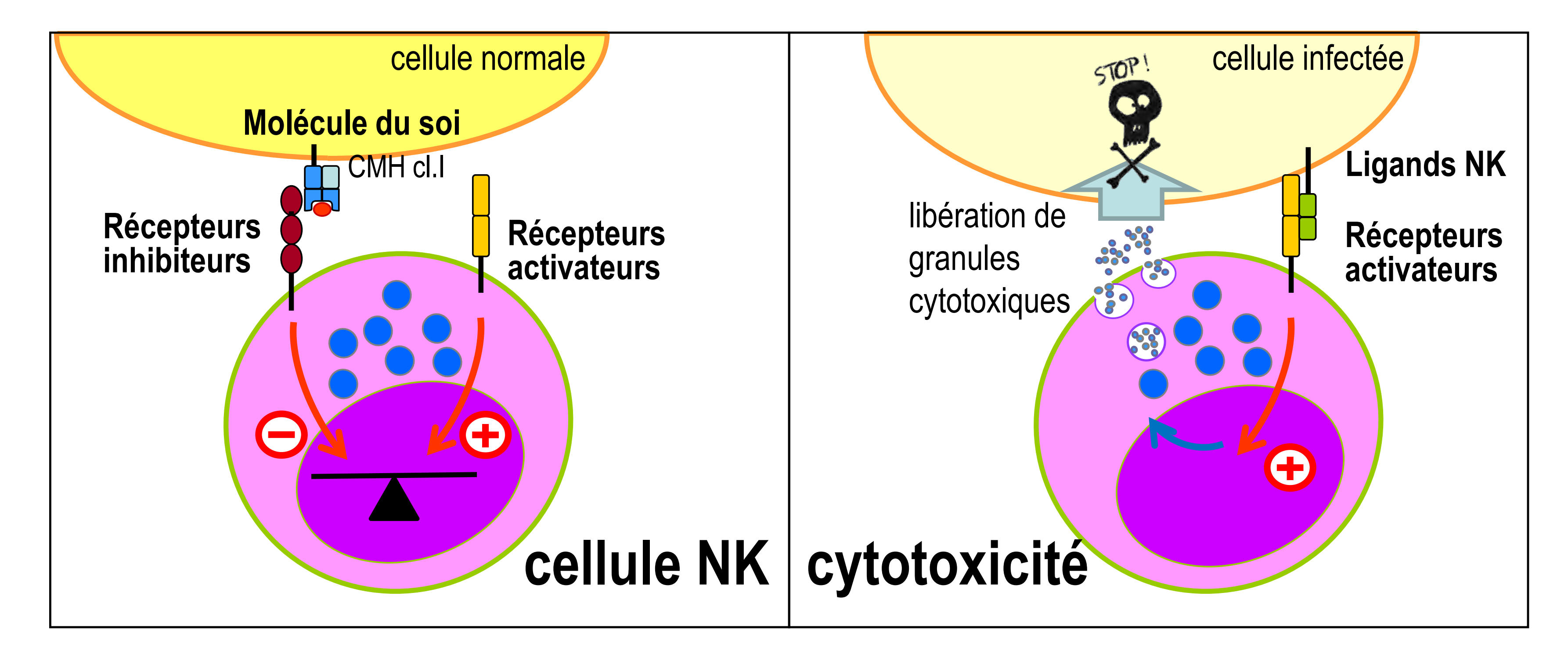
<u>2 modes de reconnaissance de la cellule cible:</u>

- reconnaissance directe *via* les récepteurs NK

- reconnaissance indirecte *via* le récepteur pour les Ig (FcγRIII, CD16)

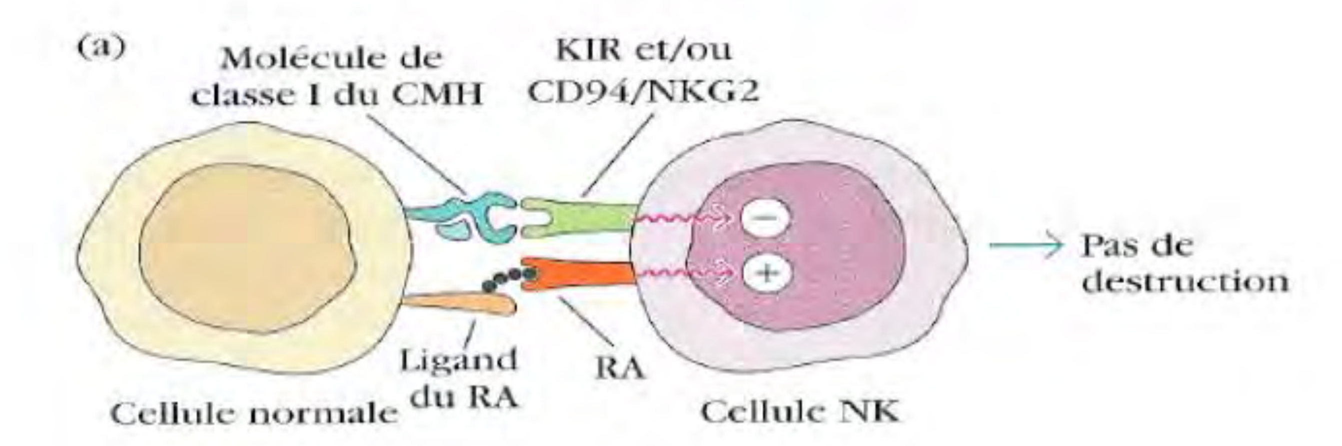
Les cellules NK « natural killer »

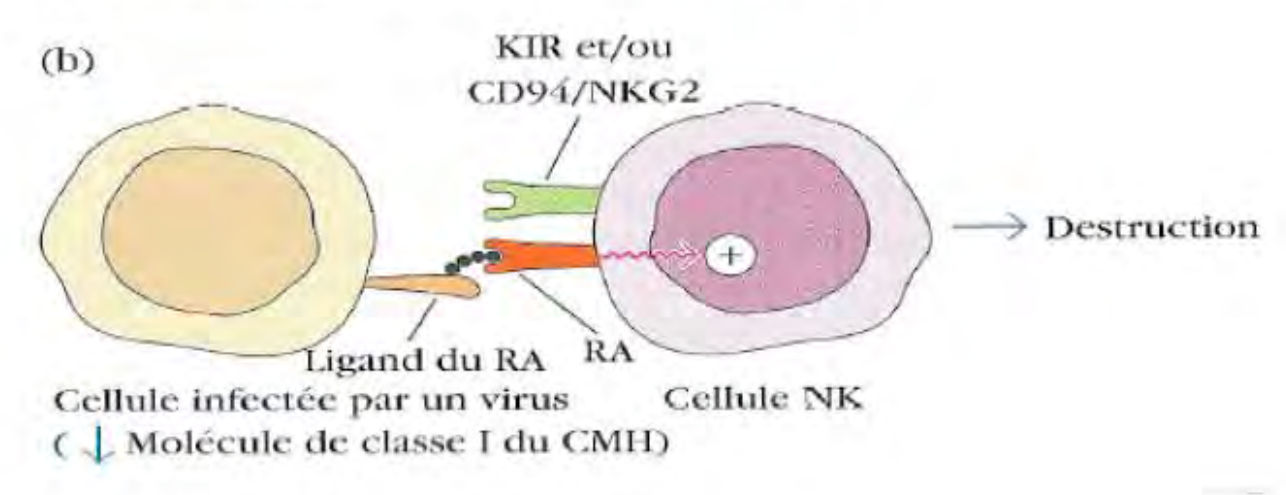
L'absence ou l'altération des molécules du soi (infection virale, cellule tumorale) ne stimule plus les signaux inhibiteurs et entraîne l'activation des NK et la lyse de la cellule cible.



La sommation des signaux activateurs et inhibiteurs reçus par la cellule NK déterminera son comportement face à la cible en termes d'ignorance ou de lyse.

Les cellules NK





Les cellules NK « natural killer »

une cellule cible recouverte d'anticorps va stimuler la fonction « tueuse » des cellules NKs.

…via l'activation par les récepteurs Fc

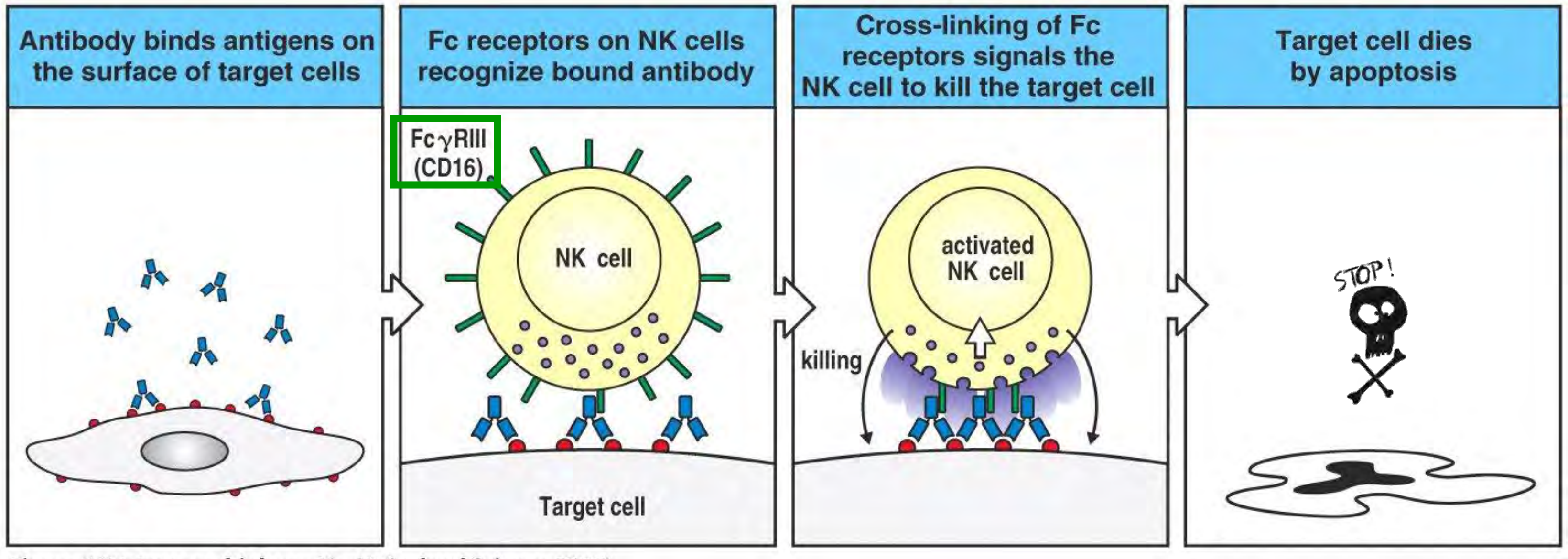


Figure 9-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

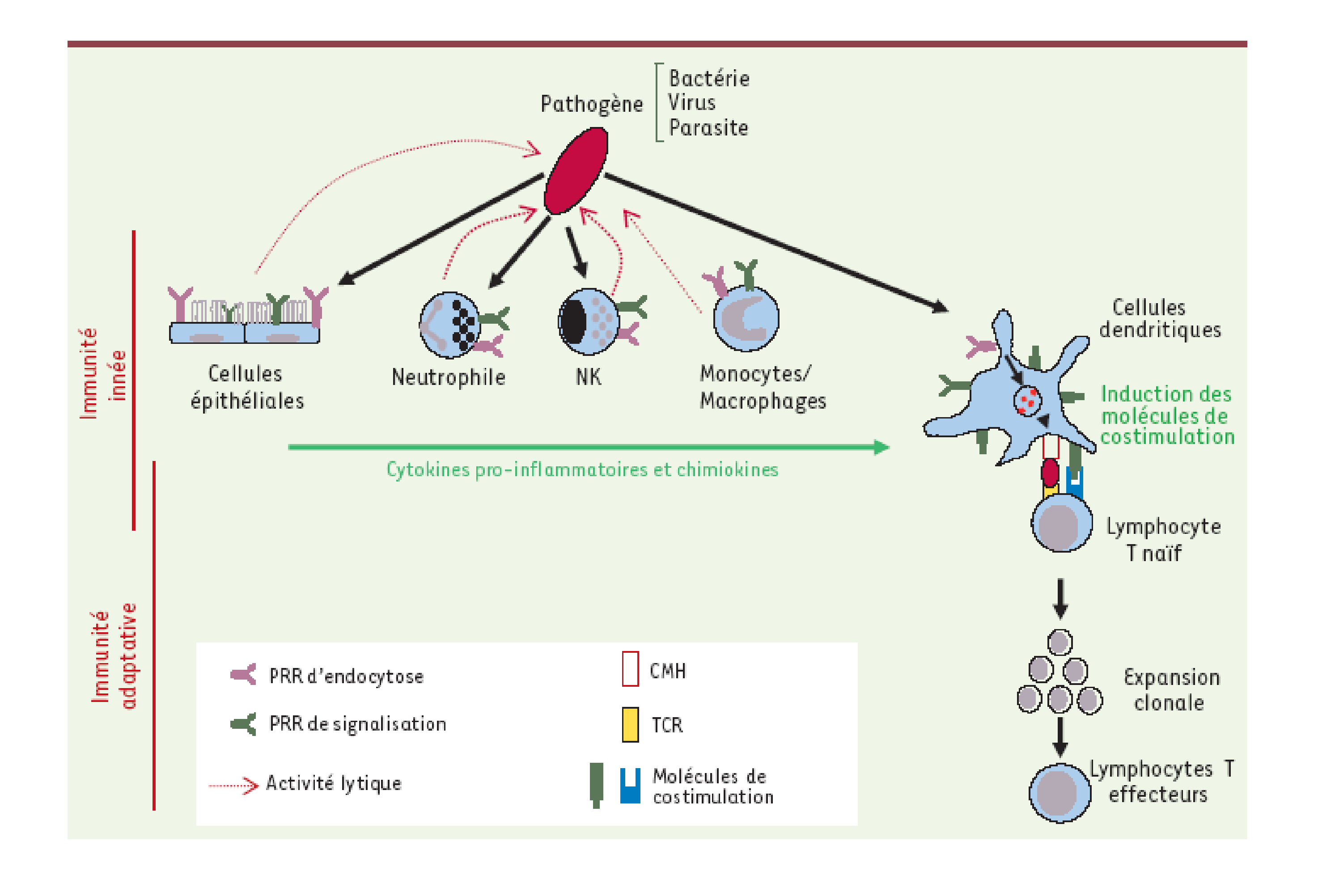
Antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity (ADCC)

IMMUNITE INNEE

Première ligne de défense vis-à-vis des agents pathogènes.
Mets en jeu des mécanismes constitutifs: la barrière cutanéo-muqueuse, la phagocytose, et inductibles: la réponse inflammatoire déclenchée par des interactions entre composants infectieux et récepteurs cellulaires (TLRs) ou solubles (complément…).

Les cytokines pro-inflammatoires libérées et l'activation du complément permettent le recrutement de cellules immunitaires (monocytes, lymphocytes, PNN) au site inflammatoire et la production de molécules (opsonines) assurant une phagocytose plus efficace.

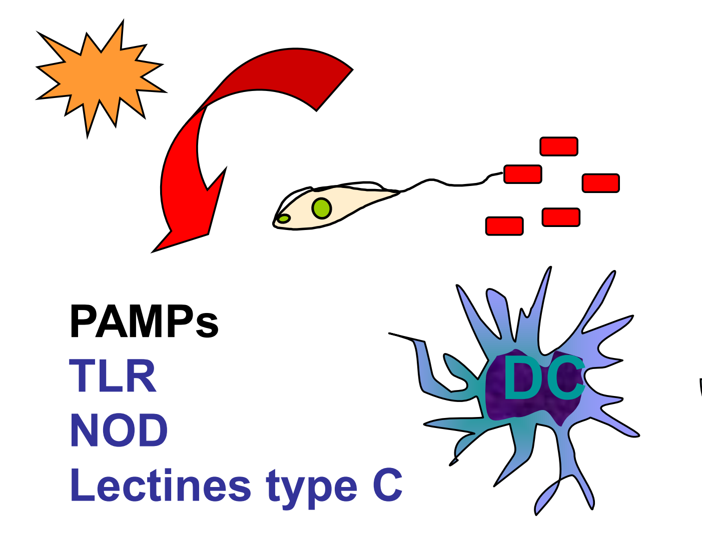
D'autres cellules à la frontière de l'immunité spécifique participent également à la réponse innée: les cellules NK, NKT et les Ly Tγδ



Delneste Y, et al. Médecine et Sciences 2007; 23 p67-73

Immunité innée (Perception de l'infection)

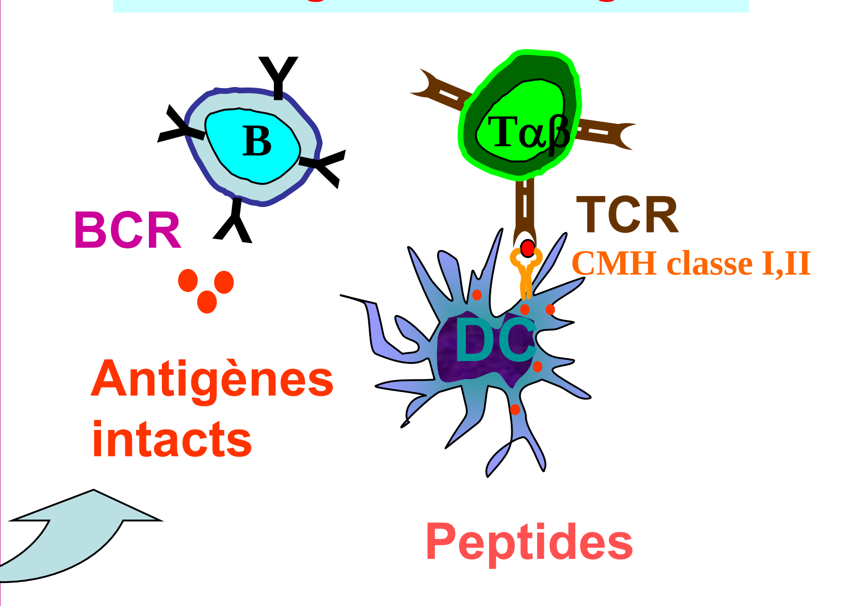
Reconnaissance
de motifs universels
(pas de réarrangements)



PAMPs
TLR
NOD
Lectines type C

Immunité adaptative (Mémoire immunitaire)

Rearrangements des gènes



Peptides

Immunité innée	Immunité adaptative
-Distribution non clonale	- Distribution clonale
- Motifs conservés	- Reconnaissance de motifs peptidiques
- Répertoire commun (sélection au cours de l'évolution)	- Répertoire individuel


MERCI!
THANK YOU!
FRAPAR.